



TITLE:

腎不全時の尿中ならびに血中
glucocorticoidの変動に関する臨床
的研究 第2編: 慢性腎不全時ことに
長期血液透析患者における血中
glucocorticoidの変動について

AUTHOR(S):

川村, 寿一

CITATION:

川村, 寿一. 腎不全時の尿中ならびに血中glucocorticoidの変動に関する臨床的研究 第2編: 慢性腎不全時ことに長期血液透析患者における血中glucocorticoidの変動について. 泌尿器科紀要 1972, 18(9): 649-694

ISSUE DATE:

1972-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121426>

RIGHT:

腎不全時の尿中ならびに血中 glucocorticoid の 変動に関する臨床的研究

第2編：慢性腎不全時ことに長期血液透析患者に
おける血中 glucocorticoid の変動について

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

川 村 寿 一

CLINICAL STUDIES ON THE CHANGE OF BLOOD AND URINARY GLUCOCORTICOID IN RENAL FAILURE

PART II. THE CHANGE OF BLOOD GLUCOCORTICOID IN CHRONIC RENAL FAILURE, ESPECIALLY IN REGULAR HEMODIALYSIS PATIENTS

Juichi KAWAMURA

*From the Department of Urology and Artificial Kidney Unit, Faculty of
Medicine, Kyoto University*

Adrenocortical function was evaluated before and after hemodialysis in 21 patients receiving maintenance hemodialysis either by Kolff type or Kiil type artificial Kidney.

1. Urinary total 17-OHCS was low in the patients whose urinary output was over 1000 ml per day, and it correlated well with creatinine clearance. The ACTH-stimulation test showed increase of urinary 17-OHCS but reaction was rather delayed and slight. In these patients low urinary 17-OHCS does not necessarily mean hypofunction of the adrenal cortex, because in primary nephron failure corticoids metabolites cannot be excreted normally.

2. Before hemodialysis was begun the blood cortisol level was low normal or slightly low and the ACTH-stimulation showed delayed reaction. After hemodialysis was initiated, the cortisol level returned to the normal level and normal response was proved in the ACTH-stimulation and dexamethasone suppression test. Also, there was no clinical hypoadrenocorticism, but metabolic clearance rate of cortisol was approximately half of the normal value in these patients.

3. The diurnal change of the blood cortisol level was investigated. Before hemodialysis was begun, it was low and there was little difference between the morning and the afternoon. After hemodialysis was initiated, the blood level itself became higher but still kept the rhythmic pattern characterized by difference between the morning and the evening. The patients dialysed more than one year, showed high blood level of cortisol in the afternoon which continued until the following day and was transferred to the same rhythm mentioned above. Repeated hemodialysis might have acted as a kind of stress and caused disturbed diurnal change of the blood cortisol level.

4. A question arose if cortisol is lost through the dialysis membrane during hemodialysis. Great part of the blood cortisol is combined with protein and seems to be non-dialysable when

the cortisol level is normal. *In vitro* dialysis experiment, however, showed possibility of cortisol loss due to escape of free cortisol if the level is higher than normal. The extraction ratio of the blood cortisol during hemodialysis increased if the blood level was high. This fact is consistent with the result of *in vitro* experiment.

5. Change of the blood cortisol level during hemodialysis might be caused by many factors besides cortisol loss through the dialysis membrane. It also differed according to type of dialysis machine used. When Kolff type artificial kidney was used, the blood cortisol level was elevated in 2 to 3 hours of dialysis. When Kiil type was used, the blood level did not change greatly or slightly decreased in 1 to 2 hours. Those changes, however, differed from dialysis to dialysis even in the same patient. Many of the patients dialysed more than one year with Kiil type, transient elevation of the cortisol level was observed at two to three hours of dialysis.

目 次

1. 緒言
2. 研究対象
3. 血中および尿中 corticoids の測定法と測定試薬ならびに測定装置
4. 研究方法
5. 研究成績
6. 考按
7. 結語
8. 参考文献

1. 緒 言

いろいろな腎疾患から由来しておこる慢性腎不全、尿毒症は、従来から不治の病としてみすてられてきた感がある。しかし、近年、ことに、ここ10数年らい、人工腎臓による血液透析や腹膜灌流の普及、腎移植の導入によって、単に延命効果のみならず、社会復帰の可能性も出てきた。

この慢性腎不全の治療について、本邦においては、欧米に比べて、まだ数年の遅れがあることを卒直に認めざるをえないが、ここ3、4年の間に各種人工腎臓の普及はめざましいものがあり、多人数同時透析のできる施設が各所に生まれ、しだいにすぐれた治療効果があげられてきている。

本論文では慢性腎不全の治療法を述べるのが主目的ではなく、腎移植、人工腎臓、腹膜灌流などの治療手段を比較することも主旨からはずれることであり詳述しないが、現実の問題として、少なくともここ2、3年は慢性腎不全の治療の主体が人工腎臓による血液透析にあることは万人が認めるところであろう。各種人工腎臓による反復血液透析をおこなって患者の延命効果のみならず、いろいろな意味での社会復帰をひと

つの目標にして日々努力しているといえる。

しかし、この反復血液透析の治療効果を妨げている要因が数多くある。社会的経済的な問題は除外して、純粋に医学的な面から考えると、高血圧、心血管系の病変、貧血、血清肝炎、感染症、二次性副甲状腺機能亢進症などはどうしても血液透析中に避けられない合併症、あるいは血液透析だけでは治癒の望めない疾患としてあげられる。また、これら臨床上明らかな症状としてあらわれるもののほかにも“subclinical”ではあるが、長期にわたる反復血液透析が体の複雑な調節機構、ホメオスタシスになんらかの影響をおよぼしているということは想像するにたかくない。各種の内分泌環境や蛋白、糖、脂質の異常が論じられてきて

いる。さきに著者は急性腎不全時における副腎皮質機能を取りあげ、主としてその発生機構としての侵襲(stress)の立場から血中 cortisol の変化について論じた。今回、同じ腎不全でも発生機構や発生過程の異なる慢性腎不全患者の副腎皮質機能を取りあげて、とくに血液透析患者を対象にして、その血中 cortisol レベル、cortisol 日内変動、cortisol の *metabolic clearance rate* (MCR 代謝クリアランス率) などについて検討したのでここに報告する。

2. 研究 対 象

副腎皮質機能をしらべる対象症例は京大病院泌尿器科に入院した各種腎疾患に由来して生じた末期慢性腎不全患者である。一部、京大病院第3内科に入院した症例も含まれている。これら症例の中から、主として血液透析の対象となった症例にしぼって、副腎皮質機能をしらべた。

京大病院において慢性腎不全患者に対する人工腎臓の適用¹⁾については、1960年から Kolff 型 twin coil

Table 1. Experience with chronic renal failure (1960~1965).

No.	Patient	Age	Sex	Diagnosis	Frequency of dialysis	Duration of dialysis (days)	Combined treatment	Outcome
1	G. S.	64	M	Chr. nephritis	1	1	none	died
2	T. M.	35	M	Chr. nephritis	1	7	none	died
3	U. M.	24	M	Chr. nephritis	1	4	none	died
4	T. N.	22	M	Chr. nephritis	2	40	none	died
5	T. K.	26	F	Chr. nephritis	2	17	none	died
6	A. O.	62	F	Nephrosclerosis	2	17	none	died
7	H. N.	37	M	R-Renal tuberculosis after L-nephrectomy	2	18	none	died
8	M. K.	34	F	Chr. nephritis	1	39	Peritoneal dialysis	died
9	S. D.	29	F	Chr. nephritis	2	21	Peritoneal dialysis	died
10	H. M.	18	M	Chr. nephritis	3	21	none	died
11	N. S.	23	F	Chr. nephritis	2	14	none	died

kidney が使用されるようになったが、当初は慢性腎不全の尿毒症状の一時的な寛解をはかるのが精いっぱい、若干の延命効果をあげるにとどまった (Table 1). 1966年からようやく反復血液透析により尿毒症状の定期的な改善により、延命効果のみならず入院生活から外来通院にきりかえて透析を受けるようになり、社会復帰の望みも出てきたが、1968年前半では、まだ透析回数が不足し、主として、心血管系の合併症にて全例死亡した (Table 2). しかし、1968年7月より京

都大学医学部附属病院中央診療施設の一部門としての人工腎臓室の発足にともなう、従来からの Kolff 型人工腎臓に加えて、Kiil 型人工腎臓 (two layers standard Kiil dialyzer) による多人数同時透析のシステムが採用され、ようやく本格的な長期血液透析のプログラムにのせることができて、1971年3月末日において、透析患者の社会復帰が大部分において可能になってきた (Table 3).

このように Table 1 の第1期, Table 2 の第2期

Table 2. Experience with chronic renal failure (1966~1968.6).

No.	Patient	Age	Sex	Diagnosis	Frequency of dialysis	Duration of dialysis (days)	Combined treatment	Outcome
1	T. I.	34	F	CCN	2	30	I. L.	died
2	Y. Z.	17	M	CGN	12(1/15 days)	160	P. D.	died
3	S. D.	31	F	CGN	3	25	P. D.	died
4	H. M.	14	M	CGN	3	26	P. D.	died
5	T. H.	36	M	NS	3	90	I. L.	died
6	E. K.	30	F	NS	6	98	P. D.	died
7	A. M.	27	M	CGN	4	27	P. D.	died
8	M. T.	27	M	CPN	3	24	R. T.	died
9	Z. S.	52	M	DN	10(1/16 days)	164	P. D.	died
10	T. M.	41	M	CGN	12(1/ 9 days)	110	P. D.	died
11	I. M.	42	M	CGN	3	44	P. D.	died
12	M. S.	41	M	CGN	14(1/ 9 days)	139	P. D.	died
13	A. O.	32	M	CGN	15(1/ 9 days)	145	P. D.	died
14	T. O.	47	F	CGN	12(1/14 days)	170	none	died
15	O. S.	37	M	CGN	17(1/ 8 days)	140	P. D.	died
16	G. W.	44	M	CGN	14(1/ 9 days)	135	P. D.	died
17	H. T.	19	M	CGN	4	60	R. T. (2Y. 7M)	died

Abbreviation : I. L.=intestinal lavage P. D.=peritoneal dialysis R. T.=renal transplantation
CGN=chronic glomerulonephritis CCN=chronic cortical necrosis
NS=nephrosclerosis CPN=chronic pyelonephritis DN=diabetic nephropathy

Table 3. Experience with chronic renal failure (1968.7~1971.3).

No.	Patient	Age	Sex	Diagnosis	Frequency of dialysis	Duration of dialysis (month)	Combined treatment	Complication	Outcome
1	Y.M.	28	M	CGN	112	16 1/3	P.D.	Ascites Pericarditis	died after 17 month
2	N.K.	29	M	CGN	341	37	P.D.		
3	N.N.	50	M	CGN	101	35		Glaucoma Ablatio retinae Ascites	outpatient
4	H.Y.	31	M	CGN	321	33 1/2			outpatient
5	I.I.	27	M	CGN	381	32 1/2	P.D.	Pulmonary edema	
6	K.O.	46	M	NS	164	32	P.D.	Kanamycin deafness	outpatient
7	S.A.	31	M	CGN	380	35 1/2	P.D.	Ascites	
8	H.Y.	19	F	CGN	5	3/4	P.D.	Pericarditis Hemopericardium	died after 1 month to another hospital
9	I.K.	15	M	CGN	150	18 1/3			outpatient
10	K.M.	26	M	CGN	219	29			outpatient
11	N.O.	56	M	CGN	142	33			outpatient
12	T.Y.	39	M	CGN	260	25		Arthritis, Pseudogout	outpatient
13	T.S.	39	M	CGN	27	3 1/3		Hypertensive encephalopathy	died after 4 months to another hospital
14	Y.O.	26	F	SLE	115	16	P.D.	Metastatic calcification	outpatient
15	M.Y.	31	M	CGN	245	28 1/2		Pericarditis	outpatient
16	S.Y.	26	M	CGN	37	4 1/2	P.D.		died after 5 months
17	T.Y.	28	M	CGN	321	24 1/2	P.D.	Kanamycin deafness Pleural effusion	
18	I.A.	43	M	CPN	104	22 1/2			outpatient
19	K.S.	53	M	CGN	227	19	P.D.	Ascites	
20	S.T.	27	M	CGN	102	12	P.D.		outpatient
21	S.U.	33	M	CGN	21	3			outpatient

CGN : chronic glomerulonephritis, NS : nephrosclerosis, CPN : chronic pyelonephritis,
P.D. : peritoneal dialysis

Table 3 の第3期に分けて、京大における慢性血液透析の歩みを考えることができると思われる。この第2期と第3期ではいろいろの点で相違があるが、第2期では透析技術の未熟さや透析装置の不備な点からじゅうぶんに透析ができなかったことのほかに、第2期では Kolff 型を、第3期では、当初は Kolff, Kiil 両型を併用したが、1968年9月以降は主として経済的理由から、全例 standard Kiil 型を使用したこともひとつの特色であるといえよう。

今回、観察の対象としたのは長期血液透析患者の副腎皮質機能という点から第3期にしぼって検討した。なお、これらの観察時期の各症例の肝機能については正常で、血中 GOT, GPT, LDH の上昇を認めないことを条件とした。

年齢は15才から56才、平均33.5才で、15才の症例(I.K.)は本院 小児科入院の症例である。性別は男子19例、女子2例で、圧倒的に男子例に多いのは経済的な問題から、本邦の医療制度上保険本人が選ばれること

Table 4. Death cases (1968.7~1971.4).

No.	Patient	Age	Sex	Diagnosis	Frequency of dialysis (times/week)	Duration of dialysis (months)	Combined treatment	Complication	Causes of death
1	Y.M.	28	M	CGN	112(1~2)	16 1/3	P.D.	Pericarditis	Acute heart failure Pericarditis
11	T.S.	39	M	CGN	27(1~2)	3 1/3	(-)	Hypertensive encephalopathy	Basis bleeding
12	H.Y.	19	F	CGN	5(2)	3/4	P.D.	Pericarditis	Hemopericardium Pericarditis
16	S.Y.	26	M	CGN	37(2~3)	4 1/2	P.D.	Hypertension	Acute heart failure Hyperpotassemia

Abbreviation : CGN=chronic glomerulonephritis
P.D.=peritoneal dialysis

が多いことを物語るものである。透析時間、回数は各症例によって異なるが、透析開始期は1回短時間、頻回の slow dialysis が原則で、週に3、4回、ついで症状が安定してくると、週に2ないし3回（18時間～27時間）の透析となってくる。1971年3月末日で、死亡例と転院例を除いた13例の透析は、週1回は症例3（N.N.），6（K.O.），11（N.O.），週2回は症例20（S.T.），21（S.U.），週3回は症例2（N.K.），4（H.Y.），5（I.I.），7（S.A.），15（M.Y.），17（T.Y.），18（I.A.），19（K.S.）である。この第3期の死亡例は Table 4 に掲げる4症例であった。

3. 血中および尿中 corticoids の測定法

(1) 血中 cortisol ならびに corticosterone の測定.

第1編の急性腎不全の項²⁾でも述べたごとく、van der Vies 変法の蛍光法にて測定した。正常値は血漿 cortisol $14.33 \pm 2.36 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ，血漿 corticosterone $5.00 \pm 0.89 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ であった。

使用試薬のうち、*n*-hexan は特級試薬を、クロロホルム、四塩化炭素は特級試薬をさらに再蒸留、精製して使用した。

測定器具は島津製 Beckman 型蛍光光度計 (QV-50) を使用した。

(2) 尿中 17-hydroxycorticosteroid (17OHCS) の測定.

尿中の総量ならびに遊離型の 17OHCS の測定法についても第1編^{2,3)}でのべた。

遊離型は phenylhydrazin 発色法、総量は *n*-butanol 抽出法によった。使用試薬のうち、クロロホルム、塩酸フェニールヒドラジン、アセチルフェニールヒドラジンは特級試薬をさらに精製し、後半にはアセチルフェニールヒドラジンを使用し、*n*-butanol は市販ホルモン測定用（和光純薬、半井化学薬品 K K）を使用し、精製はしなかった。

(3) 血中 cortisol の代謝クリアランス率 (MCR) の測定⁴⁾.

血液透析の当日、透析開始3時間半前に、priming dose として $1,2\text{-}^3\text{H-cortisol}$ ($10 \mu\text{C}$) を生理食塩水 21 ml に溶解して肘静脈より注射し、30分後（透析前3時間）から持続注入器（ツルース万能注入器、中川誠光堂社製）を用いて $1,2\text{-}^3\text{H-cortisol}$ $40 \mu\text{C}$ を生理食塩水 35 ml に溶解して、6時間にわたって一定量常速で注入する。この持続注入中、3時間目から通常の血液透析を開始する。採血は透析開始前1時間と開始時、すなわち持続注入開始後2時間目と3時間目（これらを透析前値とした）ならびに透析後2時間と3時間、すなわち持続注入後5時間目と6時間目（これら

を透析中の値とした）の4点でおこなった。なお投与した $^3\text{H-cortisol}$ の極少量を別の容器にとっておく。

(i) 血漿からの corticosteroids の抽出。以上の4点採血（ヘパリン採血）の試料から直ちに血漿 5 ml を分離し、各血漿に carrier として $20 \mu\text{g}$ の free cortisol を加え、さらに $4\text{-}^{14}\text{C-cortisol}$ を添加して、塩化メチレン (CH_2Cl_2) 40 ml にて steroid を抽出し、アルカリ洗浄 (NaOH)，酸洗浄 (HCl) をおこなって、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、蒸発乾固する。

(ii) thin layer chromatography (TLC) による cortisol 分画の分離

(i) で得られた乾固物を少量のメタノール・塩化メチレン (CH_3OH と CH_2Cl_2 当量ずつ) に溶解し、thin layer chromatography (precoated plate: E. Merck 社製 5715/0025 TLC-plates silica gel F₂₅₄ 20 cm×20 cm) に少量ずつ塗布し、塩化メチレン：メタノール：水=150：9：0.5の系で60～90分展開し、紫外線ランプ（東芝製）をあてて、cortisol 部分を plot して、カミソリで同部をけずりとり、メタノール・塩化メチレンにて溶出して乾固する。

(iii) paper chromatography による cortisol 精製

(ii) で得られた乾固物をふたたびメタノール・塩化メチレンにて溶解し、Whatman No. 1 ろ紙に塗布し、ベンゼン・メタノール・水系 (Bush) の変系、ベンゼン：メタノール：水=1000：550：450系の固定相内に2時間つるして飽和し、ベンゼンの移動相を注入して4時間展開した。クロマト・タンクよりとり出したろ紙はそのまま室温で乾燥後、紫外線ランプで cortisol の spot をみつけ、同部を切り抜いてメタノール・塩化メチレンにて溶出し、乾固する。

(iv) liquid scintillation spectrometer による $^3\text{H-cortisol}$ ， $^{14}\text{C-cortisol}$ の放射能の測定.

別に count vial にとっておいた priming dose や持続注入 dose の $^3\text{H-cortisol}$ に塩化メチレンを加えて振とうして、脱水乾固し、(iii) で得られた乾固サンプルとともに scintillation solution (PPO 4 g：POPOP 100 mg：toluene 1,000 ml) 5 ml を加えて、liquid scintillation spectrometer (TRI-CARB liquid scintillation spectrometer 314A, Packard 製) にてそれらの放射能を測定した。

$^3\text{H-cortisol}$ ， $^{14}\text{C-cortisol}$ を同時に含んでいるサンプルの測定は Okita の方法⁵⁾に従って discriminator ratio method により $^3\text{H-cortisol}$ ， $^{14}\text{C-cortisol}$ の放射能を算出することができる。

metabolic clearance rate (MCR) としては次式から l/day として算出した。

$$\text{MCR } (\ell/\text{day}) = \frac{(\text{持続注入法により 1 分間に一定速度で注入された } ^3\text{H-cortisol 放射能}) \times 60 \times 24 [\text{count/dav}]}{200 \times (^3\text{H-cortisol 実測値}) \times \left(\frac{\text{添加した } ^{14}\text{C-cortisol の overlapping count}}{^{14}\text{C-cortisol の実測値}} \right) [\text{count}/\ell]}$$

使用せる試薬はクロロホルム、メタノール・塩化メチレン、ベンゼン、トルエンは特級試薬をそのまま使用し、PPO, POPOP は Packard Instrument Co. 製を使用した。また $1,2\text{-}^3\text{H-cortisol}$ (specific activity 1,000~2,000 mCi/mM) $4\text{-}^{14}\text{C-cortisol}$ (specific activity 15~35 mCi/mM) は第1化学薬品K.K.製を使用した。

(4) gas liquid chromatography (GLC) による尿中 17OHCS, 17KS 分画の同時測定。

ガスクロマトグラフィにかけるまでの尿の処理はつぎのごとくである。

(i) β -glucuronidase 分解および酢酸エチル抽出。

1 日全尿から 100~200 ml を無水酢酸ソーダにて pH 6.3 に調整し、 β -glucuronidase (Sigma 社) 5000 単位 (+水溶性ペニシリン 10,000 単位, クロロホルム 2 滴) を加えてよく攪拌し、 37°C , 48 時間加温し、ついで、50%硫酸 7 ml, 20%食塩水 2 ml, 20%ホルマリン 2 ml, 酢酸エチル 100 ml を加えてよく振って混合し、 37°C , 48 時間さらに加温する。酢酸エチル層を抽出し、もう 1 回酢酸エチル 100 ml で抽出する。ついで、8%カ性ソーダ 200 ml 3 回、飽和食塩水で 3 回洗浄して、無水硫酸ナトリウムにて脱水し、 60°C で溶媒を減圧留去する。

(ii) methyloxime-trimethyl silyl ether (MO-TMSi) 化処理。

(i) で得られた抽出物をピリジン 1 ml によく溶解し、methoxylamine 塩酸塩 10 mg を加えて一夜放置するか、または 60°C で 3~4 時間加温する。窒素気流でピリジンを留去し、乾渣を酢酸エチル 30 ml に溶解する。ついで、10%食塩水、5%炭酸ナトリウムそれぞれ 5 ml 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水する。この酢酸エチル溶媒を 100 ml のナス型フラスコにとり、減圧留去し、4 ml の酢酸エチルでナス型フラスコ内壁についた試料をよく洗い流して 10 ml の試験管にうつし、アスピレーターで減圧減量し、さらに真空ポンプで 15 分間減圧乾燥する。

つぎに bistrimethyl silyl acetamide (BSA) 0.3 ml を加えて密栓し、20 分間放置後ガスクロマトに注入する。

使用したガスクロマトは島津製 FID 昇温 GLC (4APF) で、ガスクロマトグラフ分析条件はつぎのとおりである。

column: 1% OV-1 on silanized shimalite-W 80~

100 mesh, 4 mm ϕ \times 3 m glass column

column temperature: $160^\circ\text{C} \rightarrow 270^\circ\text{C}$ 昇温速度 $1^\circ\text{C}/\text{min}$

(iii) 得られたガスクロマトグラフィの各ピークの同定は cholesterol butylate (CB) を標準物質として、steroids それぞれの純品とともに同条件下で GLC にかけて決定し、定量にはあらかじめ GLC 上で得られた CB のピークに対する steroids 純品のピークの比をタテ軸に、steroids 濃度をヨコ軸にとって標準曲線をえがいておき、各試料を流して得られたガスクロマトグラフィ上で、CB ピークに対する目的の steroids ピークの比を同じようにして求めて、標準曲線に合わせてその濃度を求めるという半定量法である。

この GLC に使用した試薬、溶媒はすべて特級試薬を用い、酢酸エチルのみさらに精製して使用した。

そのほか、腎不全時の生化学的検査項目については、BUN は acetyl monoxime 法、血清、尿中クレアチニン は Folin Wu 法、血清電解質、Na, K は Coleman flamephotometer, Ca は EDTA 滴定法、Cl は Schales-Schales 法、cholesterol は Zurkowski 法、TP は Erma refractometer, albumin はセルローズ・アセテート法、動脈血中の pH, pCO_2 , HCO_3^- は IL meter にて、それぞれ測定した。

4. 研究方法

使用した人工腎臓はすでに述べたごとく Kolff's twin coil kidney (Travenol Laboratories Inc.) と standard two layers Kiil dialyzer (Milton Roy Inc.) の 2 種類を使用し、透析液には Kindary 2 号液 (扶桑薬品 K.K.) を使用して、central supply system を採用した。

Table 3 に示したように 1968 年 4 月から 1971 年 3 月末日までの 3 年間に京大人工腎臓室で治療を受けた慢性血液透析患者 21 名を対象としたが、この 3 年間の観察期間中に 4 症例が死亡し、他の 4 症例が転院透析中であり、多少患者に移動が生じたため、以下にのべる各項目について、必ずしも全症例については検討しなかった。

第 1 部：慢性血液透析による血中および尿中 corticoids の変化

- (1) 慢性血液透析のプログラムにはいる前の変化
- (2) 慢性血液透析中の変化

以上 (1) (2) について血中 cortisol, corticosterone レベル、血中 cortisol の日内変動 (diurnal varia-

Table 5

No.	Patient	BUN mg/100 ml	Creatinine mg/100 ml	RBC × 10 ⁴	Ht %	Serum electrolytes				Arterial HCO ₃ ⁻ mEq/l	Total protein g/100 ml	Albumin g/100 ml	Cholesterol mg/100 ml
						Na mEq/l	K mEq/l	Ca mg/100ml	Cl mEq/l				
1	Y.M.	82.1	9.1	359	31.0	140.0	6.4	9.2	105.0	19.0	5.3	2.8	142.0
2	N.K.	110.5	7.7	230	18.0	132.5	4.6	8.7	97.0	18.0	6.6	3.4	182.0
3	N.N.	80.0	5.1	322	30.0	136.0	5.4	9.0	109.0	23.0	6.0	3.1	175.0
4	H.Y.	84.0	7.1	287	27.5	143.0	5.1	8.2	110.0	28.0	5.4	2.9	110.0
5	I.I.	90.0	10.7	207	18.5	131.0	3.7	8.7	97.0	17.1	6.4	2.7	165.0
6	K.O.	144.0	13.2	226	22.0	138.0	3.9	9.2	92.0	19.2	5.4	2.7	132.0
7	S.A.	91.0	12.2	284	25.0	135.0	6.6	8.2	102.0	22.6	6.0	3.0	132.0
8	H.Y.	140.0	11.5	220	17.5	128.0	6.0	8.0	99.0	18.2	5.6	2.7	118.0
9	I.K.	124.2	7.9	210	17.0	128.0	5.2	8.8	98.0	20.0	5.8	2.8	130.0
10	K.M.	108.0	13.3	232	21.0	138.0	5.4	9.1	101.0	24.5	7.0	3.5	125.0
11	N.O.	144.0	8.9	171	17.0	135.0	5.0	8.7	110.0	21.0	6.2	3.2	120.0
12	T.Y.	100.0	8.2	220	20.5	140.0	5.2	8.3	110.0	18.0	6.6	3.0	135.0
13	T.S.	90.0	12.2	181	15.5	142.0	5.6	8.7	113.0	18.8	6.0	3.0	151.0
14	Y.O.	86.0	9.8	221	20.0	137.0	4.5	8.5	103.0	13.5	5.2	2.3	287.0
15	M.Y.	73.5	8.0	300	29.0	132.0	5.7	9.3	101.0	17.1	6.6	3.1	183.0
16	S.Y.	80.0	10.6	146	12.0	138.0	4.5	8.5	101.0	25.2	5.8	2.7	151.0
17	T.Y.	85.0	16.0	183	15.0	127.0	6.7	8.4	85.0	18.2	5.6	2.8	126.0
18	I.A.	64.0	5.8	290	26.5	139.0	4.8	8.6	105.0	18.5	6.4	2.8	171.0
19	K.S.	160.0	12.0	277	23.5	131.0	4.6	8.6	96.0	16.7	6.1	3.1	123.0
20	S.T.	180.0	19.0	210	21.0	125.0	5.6	8.2	96.0	14.9	6.0	2.7	130.0
21	S.U.	90.0	12.2	328	25.0	137.0	5.0	9.1	104.0	15.0	6.6	3.1	145.0
Mean		105.1	10.5	243	21.5	134.9	5.2	8.7	101.6	19.3	6.0	3.0	149.2
upper		180.0	19.0	359	31.0	143.0	6.7	9.3	113.0	28.0	7.0	3.8	287.0
lower		73.5	5.1	146	12.0	125.0	3.7	8.0	85.0	13.5	5.2	2.3	110.0

tion), ならびに午前9時と午後9時の間の平均変化率(%relative change, 以下 %RC と略す)をしらべた。すなわち午前, 午後9時における %RC は次式にて算出した^{2,6)}。

$$\%RC = \frac{9 \text{ p.m.} - 9 \text{ a.m.}}{9 \text{ a.m.} + 9 \text{ p.m.}} \times 100$$

また, ACTH による刺激試験の検討をおこなった。さらに(2)について, 透析日を選んで透析前と透析前半における cortisol の MCR をしらべた。

(3) 1日尿量が1,000 ml 以上ある症例について尿中 17OHCS 値をしらべ, 透析開始後1年目の時点でふたたび check し, (1), (2)と同様 ACTH 投与時の変化をあわせしらべた。なお, ACTH 投与時に尿中 Na/K 比をみることによって, 間接的に副腎皮質機能をスクリーニングとしてしらべようとする試み⁷⁾があり, 著者も若干の検討をおこなった。また, 透析開始後2年目で, まだ1日尿量が1,000 ml 以上みられる症例について, GLC による尿中 17OHCS, 17KS の分画の定性と半定量を試みてみた。

第2部：血液透析施行時の血中 cortisol の変化

(1) cortisol の透析膜透過性の *in vitro* ならびに *in vivo* の実験

(2) 血液透析時の血中 cortisol パターン。
Kolff 型, Kiil 両人工腎臓で比較した。

(3) dexamethasone suppression 下における血液透析の, あるいは血液透析時の ACTH 投与による, 血中 cortisol レベルの影響。

第3部：最近の慢性血液透析患者における血中 cortisol の変動について

付加的事項として, 1971年10月の時点において, 過去2年以上の慢性血液透析をおこなってきた比較的生化学所見の安定している10症例について, 血中 cortisol レベル, 透析日と非透析日の cortisol の日内変動を検討したので追加する。

5. 研究成績

第1部

対象となった21症例の透析開始時の生化学所見は Table 5 にかかげた。

Table 6-a

No.	Patient	Before chronic regular hemodialysis		One year after chronic regular hemodialysis	
		plasma cortisol μg/100 ml	plasma corticosterone μg/100 ml	plasma cortisol μg/100 ml	plasma corticosterone μg/100 ml
1	Y.M.	6.4	3.6	11.1	3.5
2	N.K.	9.2	3.5	15.1	3.6
3	N.N.	9.0	2.8	14.0	4.4
4	H.Y.	13.4	3.0	14.0	3.82
5	I.I.	16.2	3.9	14.8	4.7
6	K.O.	10.2	2.8	11.0	3.4
7	S.A.	9.0	2.6	12.4	3.4
8	H.Y.	6.8	3.2	15.3*	3.9*
9	I.K.	7.6	2.9	14.1	3.4
10	K.M.	12.6	3.0	13.6	4.1
11	N.O.	8.2	2.6	14.7	3.9
12	T.Y.	10.5	2.9	11.7	3.8
13	T.S.	11.2	3.4	13.8*	4.4*
14	Y.O.	9.0	3.3	10.8	4.5
15	M.Y.	9.9	3.1	10.2	5.4
16	S.Y.	11.0	4.2	12.4*	4.8*
17	T.Y.	10.0	3.1	12.2	4.1
18	I.A.	8.1	2.8	15.1	5.6
19	K.S.	15.5	2.6	17.9	5.8
20	S.T.	9.9	2.4	11.8	5.0
21	S.U.	10.2	2.8	12.8	4.2
Mean (n=21)		10.2	3.1	13.3	4.3
± S.D.		2.3	0.4	1.8	0.7

(* died within one year after regular hemodialysis)

Table 6-b

No.	Patient	Before chronic regular hemodialysis				One year after chronic regular hemodialysis				Two years after chronic regular hemodialysis			
		urine volume ml/day	creatinine clearance ml/min	urinary 17OHCS mg/day		urine volume ml/day	creatinine clearance ml/min	urinary 17OHCS mg/day		urine volume ml/day	creatinine clearance ml/min	urinary 17OHCS mg/day	
				total	free			total	free			total	free
1	Y.M.	1000~1400	4.5~ 5.5	1.86	0.023	1000	3.9	1.20	0.100				
2	N.K.	1000~1500	6.0~ 7.0	3.19	0.037								
3	N.N.	2000~3500	7.5~ 8.0	1.00	0.030	1500	5.5	1.80	0.100	1200	2.8	1.20	0
4	H.Y.	700~1500	10.0~13.0	3.30	0.100	1000	2.9	1.50	0.100				
5	I.I.	200~ 500	1.2~ 2.2	1.53	0.033								
6	K.O.	500~ 800	8.0~11.0	5.00	0.090	1500	11.6	7.50	0.100	1500	8.8	2.90	0.010
7	S.A.	500	1.2~ 1.5	2.80	0.025								
8	H.Y.	300	1.2~ 2.0	—	—								
9	I.K.	700	5.8	2.80	0.002								
10	K.M.	1200	6.0~ 8.0	2.56	0.014	1000	3.3	2.00	0.010	1000	1.9	3.10	0.010
11	N.O.	700~1200	4.6~ 6.7	2.30	0	1200	5.0	3.00	0.010	1500	4.1	2.80	0.001
12	T.Y.	800~1200	5.0~ 6.0	2.60	0.200	1500	5.5	2.30	0.200	1500	4.2	2.60	0.001
13	T.S.	1500~1600	3.5~ 4.8	2.00	0.010								
14	Y.O.	100~ 200	0.8~ 1.2	—	—								
15	M.Y.	1500~2500	15.0	5.45	0.230	1200	4.3	2.80	0.200				
16	S.Y.	850	2.0~ 4.0	1.51	0.002								
17	T.Y.	15	0	—	—								
18	I.A.	1500	8.0~10.0	3.80	0.023	1500	2.9	3.20	0.024				
19	K.S.	1000	0.5~ 1.2	1.10	0								
20	S.T.	200	0	—	—								
21	S.U.	1000~2000	3.5~ 4.2	2.10	0.050	1800	3.2	1.40	0.100				
Mean				2.64	0.051			2.67	0.094			2.52	0.004
S.D.				1.21	0.066			1.80	0.064			0.66	0.004
				(n=17)				(n=10)				(n=5)	

川村：腎不全・glucocorticoid

透析開始時の腎機能については内因性クレアチニン・クリアランス 5 ml/min 以下のものがほとんどで、5~10 ml/min が5症例、10 ml/min 以上が3症例となり、尿量もだいたいそれに比例している。BUN, 血清クレアチニン値については BUN 64~180 mg/100 ml, 血清クレアチニン 5.1~19.0 mg/100 ml と中等度以上の azotemia を呈していた。貧血の程度としては RBC 146~359 ($\times 10^4$), Ht 12~31% と中等度以上の貧血を示していたが、2, 3の症例では他院にて輸血や血球浮遊液の投与がなされていた。その他の生化学的所見としては、血中 HCO_3^- の低下, Ca の低下が認められたが、さほど著明な低 Na 血症, 高 K 血症は認めなかった。TP, 血清 albumin は正常をすこし下まわる程度で、血中 cholesterol はほぼ正常範囲内であった。

(1) 血中の corticoids, 尿中 17OHCS 排泄値については Table 6-a, 6-b にかかげた。血漿 cortisol, corticosterone 値については、透析開始時とほぼ透析開始後1年目の値（ただし、透析1年に満たず死亡した3症例 No. 8, No. 13, No. 16 については死亡日に近い透析日の値）を比較した。

血漿 cortisol は透析開始前には正常に比べて有意に低い値を示し、透析1年後にはほぼ正常レベルに上昇してきている。

血漿 corticosterone 値も cortisol と同様、透析にはいる前は正常よりやや低値をとっているが、透析後ややその値は増加してきている (Table 6-a)。

これら血中 cortisol, corticosterone レベルと尿毒症症状を示す生化学所見の各項目との間には、とくに相関関係は認められなかった。

つぎに尿中 17OHCS 値 (total と free) については腎機能の著しい低下から、これらの排泄値も低値をとっている。透析開始時には1日尿量 500 ml 以上の17症例についてしらべたが、透析1年目には1日尿量が 1,000 ml 以上の10症例について、腎機能とともに表わした。尿中 17OHCS 値としては透析前に比べて著変はなく、さらに透析2年目になお尿量 1,000 ml 以上を示した5症例についてしらべたが、その排泄値には著変を認めず、やはり低値であった (Table 6-b)。

これらの尿中 17OHCS (total) と腎機能との関係を別に表わしてみると Fig. 1, 2 のごとくなる。透析前では $r=0.79$, 透析1年目には $r=0.63$ という正の相関関係が認められた。

(2) 血中 cortisol の日内変動

透析開始前と1年目の2点で10症例について、午前

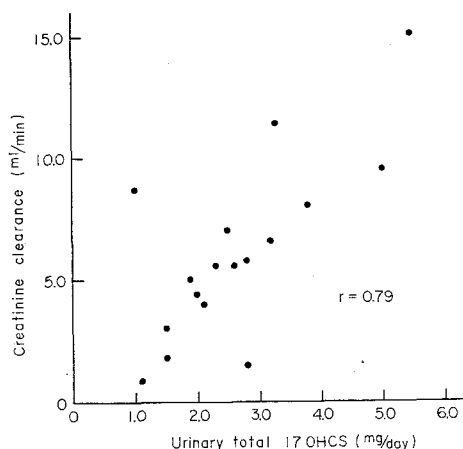


Fig. 1

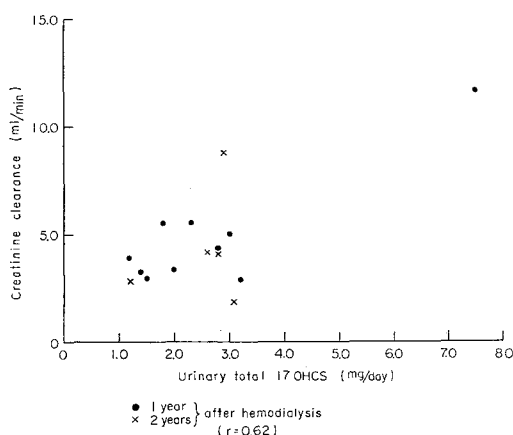


Fig. 2

7時から午後9時までの血中 cortisol レベルの変化をしらべた (Table 7, 8)。午前9時から午後9時までの変化を Fig. 3, 4 に図示したが透析前では正常者 (点線) にみられるような午前9時前後に高く、夕方から午後9時ごろにかけて最低となる日内リズムはあまりはっきりとはあらわれておらず、午前、午後9時における %RC は -23.5% と正常の半分以下の減少率であった。透析1年目には血中 cortisol レベルとしては上昇してきているが、朝夕での変化が透析前に比べてさらに少なく、ことに夕方から低下せずむしろ上昇傾向をとっている。%RC としては -11.1% とさらに低い減少率を示していた。

なお、正常者8例の日内変動の成績を Table 9 にかかげた。

1971年3月現在で安定した慢性透析ができている14症例について、透析前日と透析日の午前9時から午後9時の間の血中 cortisol の日内リズムをしらべてみた

Table 7. Diurnal variation of plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) before chronic regular hemodialysis.

No.	Patient	7 a.m.	9 a.m.	11 a.m.	1 p.m.	3 p.m.	5 p.m.	7 p.m.	9 p.m.	9 a.m.~9 p.m. %RC
1	Y.M.	10.0	9.8	9.8	9.0	9.2	8.8	8.5	8.0	-20.2
2	N.K.	11.5	12.0	11.0	10.0	11.0	9.8	9.9	9.0	-28.6
3	N.N.	10.8	11.0	10.5	10.0	9.0	8.8	9.0	8.8	-22.2
4	H.Y.	9.8	14.0	11.2	16.8	13.0	9.0	9.0	9.0	-40.0
5	I.I.	12.5	11.2	11.0	12.0	11.5	10.0	9.0	8.8	-24.0
6	K.O.	11.8	12.5	12.4	11.8	11.5	10.5	10.0	9.0	-32.6
10	K.M.	9.9	9.5	9.0	8.8	8.6	8.5	8.5	8.5	-11.1
11	N.O.	10.0	10.2	10.1	10.0	11.0	9.8	9.2	9.0	-12.5
12	T.Y.	14.4	15.5	15.0	14.5	14.0	12.5	11.0	10.0	-43.1
15	M.Y.	11.0	9.9	9.0	7.8	7.5	6.0	8.8	9.8	-1.0
Mean (n=10)		11.2	11.8	11.1	11.3	10.9	9.7	9.4	8.9	-23.5
\pm S.D.		1.8	1.9	1.7	2.6	1.5	1.3	0.8	0.5	

Table 8. Diurnal variation of plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) after one year's chronic regular hemodialysis.

No.	Patient	7 a.m.	9 a.m.	11 a.m.	1 p.m.	3 p.m.	5 p.m.	7 p.m.	9 p.m.	9 a.m.~9 p.m. %RC
1	Y.M.	14.8	15.1	16.1	15.5	15.0	13.8	12.1	12.0	-22.9
2	N.K.	16.8	18.5	12.0	10.0	7.8	8.8	8.6	13.8	-22.8
3	N.N.	15.8	16.9	15.0	14.8	15.0	20.2	18.0	16.0	-5.5
4	H.Y.	16.2	16.0	14.0	12.0	10.0	9.0	9.2	12.0	-28.6
5	I.I.	14.3	14.9	12.3	11.8	13.6	12.5	13.6	13.2	-8.9
6	K.O.	12.0	11.0	10.8	10.6	11.0	12.0	11.0	10.5	-4.7
10	K.M.	13.1	12.3	12.0	10.5	10.4	9.8	9.8	11.0	-11.2
11	N.O.	13.5	14.0	13.0	12.0	11.7	13.6	13.0	13.8	-1.4
12	T.Y.	16.8	16.0	14.5	13.0	14.0	21.5	18.0	16.8	+4.9
15	M.Y.	12.8	13.8	12.8	12.9	12.0	14.1	12.5	12.5	-9.9
Mean (n=10)		14.6	14.9	13.4	12.3	11.8	13.6	12.5	13.2	-11.0
\pm S.D.		1.7	1.8	1.6	1.8	2.4	4.5	3.4	2.0	

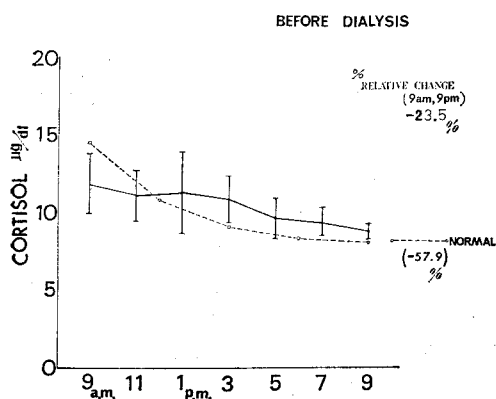


Fig. 3

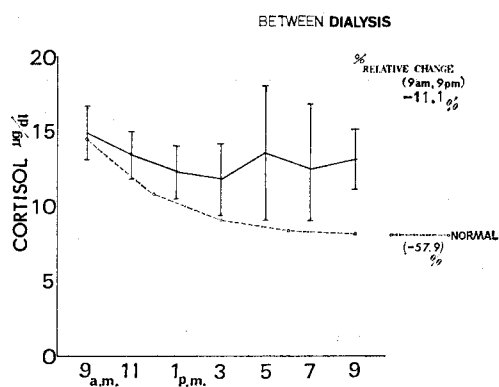


Fig. 4

Table 9. Diurnal variation of plasma corticosteroids ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$).

			6 a. m.		9 a. m.		12 a. m.		3 p. m.		6 p. m.		9 p. m.		12 p. m.		3 a. m.		9 a. m.~9 p. m. %RC
			F	B	F	B	F	B	F	B	F	B	F	B	F	B	F	B	
M.H.	20	M	14.4	2.8	16.0	3.8	9.1	2.7	6.0	2.5	4.7	2.5	4.0	2.2	6.2	2.4	10.4	2.8	-120.0
H.S.	22	F	15.0	2.7	12.0	3.0	10.4	2.4	8.4	1.7	8.2	2.0	8.0	1.0	8.6	1.2	11.0	1.7	-40.0
H.N.	22	F	10.8	3.2	10.0	3.4	11.4	3.6	10.9	2.7	10.5	2.5	10.0	2.2	8.5	2.5	9.3	2.2	0
S.O.	25	M	18.6	2.2	15.0	3.4	13.4	3.2	12.0	2.8	11.4	2.4	13.0	3.2	12.6	2.0	15.4	2.0	-14.3
I.K.	26	F	12.2	3.8	20.0	5.0	13.2	3.6	10.0	2.8	9.2	2.0	10.0	2.0	9.7	3.0	8.5	4.0	-66.7
M.N.	19	F	12.0	2.8	12.0	3.0	8.1	2.2	5.4	2.1	4.0	2.8	4.0	2.2	7.0	2.3	10.0	2.4	-100.0
J.K.	29	M	13.0	3.6	15.2	3.8	10.0	3.6	9.4	3.5	9.0	3.4	8.0	3.4	8.0	3.0	10.8	2.8	-62.0
Y.M.	28	M	14.0	4.2	15.8	4.4	11.0	3.4	10.0	3.6	9.3	3.2	8.5	3.0	9.3	2.8	11.0	2.8	-60.0
Mean (n=8)			13.8	3.2	14.5	3.7	10.8	3.1	9.0	2.7	8.4	2.6	8.2	2.4	8.7	2.4	10.8	2.6	-57.9
\pm S. D.			2.2	0.6	2.9	0.6	1.7	0.5	2.1	0.6	2.5	0.4	2.8	0.7	1.8	0.7	1.9	0.2	

F: plasma cortisol $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, B: plasma corticosterone $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ Table 10. Diurnal plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$).

No.	Patient	Before the day of hemodialysis					On the day of hemodialysis				
		9 a. m.	12 a. m.	3 p. m.	6 p. m.	9 p. m.	9 a. m.	12 a. m.	3 p. m.	6 p. m.	9 p. m.
2	N.K.	13.2	14.7	15.2	16.8	12.2	14.5	13.8	14.1	12.8	14.0
3	N.N.	12.0	11.5	10.8	9.9	9.5	12.5	11.8	10.8	11.0	10.8
4	H.Y.	12.8	11.5	10.8	9.7	10.2	12.8	14.5	15.2	16.5	13.8
5	I.I.	12.4	13.2	13.0	12.8	12.2	11.9	13.8	14.0	12.5	9.9
6	K.O.	12.5	9.5	10.0	9.0	7.0	8.9	9.1	10.5	10.5	9.9
7	S.A.	11.9	10.5	10.5	11.5	9.9	11.8	10.5	11.2	14.5	12.8
10	K.M.	11.5	10.1	10.0	7.8	16.0	14.3	21.9	18.0	14.2	14.5
11	N.O.	14.0	11.6	9.8	8.9	9.1	12.8	13.0	14.0	9.1	9.8
15	M.Y.	14.3	12.5	11.0	10.8	9.6	13.2	12.8	15.1	10.5	11.5
17	T.Y.	14.2	13.8	13.0	12.2	12.0	12.8	16.8	15.3	18.2	16.0
18	I.A.	14.1	14.0	13.5	13.8	12.8	15.2	13.8	12.8	12.5	12.0
19	K.S.	10.5	9.9	10.0	9.5	10.1	13.8	14.2	13.8	15.1	12.2
20	S.T.	12.1	11.8	11.2	11.0	9.8	13.8	14.5	14.0	12.8	13.3
21	S.U.	10.9	8.0	9.0	8.8	9.5	10.8	11.9	12.0	11.2	11.8
Mean (n=14)		12.60	11.61	10.56	10.89	10.71	12.79	13.74	13.63	12.96	12.31
\pm S. D.		1.82	2.41	2.15	2.21	2.68	2.02	2.82	2.01	2.58	2.43
9 a. m.~9 p. m. %RC = -16.22%							9 a. m.~9 p. m. %RC = -3.82%				

(Table 10). この変化を Fig. 5 に図示してみると、透析前日には朝、夕ですこし日内リズムがみられるが、%RC としては低いもので-16.22%であった。透析当日には、透析中にすこし血中 cortisol レベルが上昇するため、朝夕の差はさらに少なくなって、%RC としては-3.82%となっている。

また、これら14症例を入院透析者（5名）と外来透析者（9名）に分けて、両群で比較してみると、Table 11 にそれらの平均値としてまとめてみたが、

非透析日、透析日を通じて、入院群のほうが朝、夕での日差が少ないことがわかる。非透析日は午後の変化が入院群で少なく、透析日は入院群で透析中の変化が透析終了後にももちこされた感じで、そのまま続いて日差が出現していない。外来群では透析終了後やや cortisol レベルは減少しているが %RC としては-6.31%と非透析日に比べて少なくなっている。

(3) ACTH による刺激試験

透析開始前と透析1年目に ACTH-Z 筋注法による

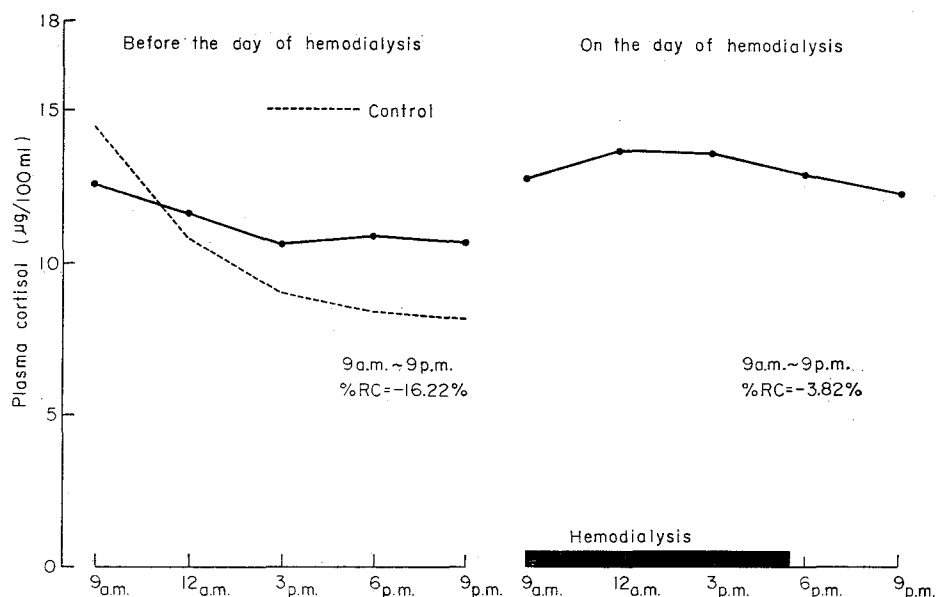


Fig. 5

Table 11. Diurnal plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$).

	Before the day of hemodialysis						On the day of hemodialysis					
	9 a.m.	12 a.m.	3 p.m.	6 p.m.	9 p.m.	9 a.m.~ 9 p.m. %RC	9 a.m.	12 a.m.	3 p.m.	6 p.m.	9 p.m.	9 a.m.~ 9 p.m. %RC
Hospitalized (n=5)	12.62 1.70	12.62 1.81	12.40 1.83	12.20 2.41	11.34 1.86	-10.68%	13.16 1.48	14.62 1.45	14.48 1.38	15.02 2.21	13.18 2.82	+0.15%
Outpatient (n=9)	12.65 1.95	11.06 2.58	10.64 2.38	10.17 1.84	10.36 2.72	-19.98%	12.59 2.49	13.26 3.00	13.16 2.48	11.81 2.68	11.82 2.21	-6.31%
			$P < 0.05$	$P < 0.05$		$P < 0.05$				$P < 0.05$	$P < 0.05$	

刺激試験を8症例についておこなった。

(i) 血中 cortisol の変化

ACTH-Z 40 U をそれぞれ2日間に分けて投与し、血中 cortisol の増加程度を検討した (Table 12-a, 12-b). 透析前では Fig. 6 に図示したように、血中 cortisol の増加の程度は各症例によっても反応が異なるが、正常者に比べて、第1日目の筋注後0~4時間までの増加程度が低く、ピーク値もやや遅れて低く、6~8時間後にはまだ高値をとったままである。第2日目には若干0~4時間の増加程度が正常に近づくが、まだまだ反応が弱く、6~8時間後にも反応高値が持続している。しかし、ピーク値は遅れるが、正常レベルまで反応するようである。

また透析1年目に同様な ACTH-Z 40 U 2日間筋注法をおこなうと、Fig. 7 に示したごとく、第1日目、2日目ともに0~4時間の増加程度はほぼ正常の

パターンをとるようになってくるが、6~8時間後には相変らず反応高値が続いていることがわかる。しかし、ピーク値は正常よりやや遅れて正常レベルまでの反応を示している。

(ii) 尿中 17OHCS 値の変化

(イ) と同じ8症例について、ACTH-Z 40 U 2日間投与前後の計4日間の尿中 17OHCS 排泄値についてしらべた (Table 13-a, 13-b).

透析前、透析1年目において ACTH 投与による尿中 17OHCS の増加は正常に比べてきわめて低いものであるが (Fig. 8, 9), 投与前値に対する増加の割合としては、もともと 17OHCS は低値であったため、正常に近い反応性を示しているといえるかも知れない。なお、透析前と、透析1年目の両者には有意差は認められない。

また、ACTH 投与前後で尿中 Na/K 比の変化をみ

Table 12-a. Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) in ACTH-Z (40 U) stimulation test (before hemodialysis).

		1st day (hours)					2nd day (hours)				
		Before	2	4	6	8	Before	2	4	6	8
1	Y.M.	6.4	9.1	13.7	11.9	18.0	16.5	24.8	28.9	33.8	31.8
2	N.K.	9.2	21.9	25.4	22.2	20.3	18.0	32.4	28.0	30.0	35.2
3	N.N.	11.4	18.0	21.2	21.7	22.2	11.0	18.0	20.4	25.0	28.6
4	H.Y.	13.4	20.0	26.2	26.7	27.2	13.0	21.0	30.4	29.0	28.6
6	K.O.	13.0	15.0	20.0	21.0	18.0	16.0	25.0	28.0	30.0	32.0
10	K.M.	10.2	14.8	18.0	19.8	22.7	16.1	17.0	18.5	20.0	22.7
11	N.O.	13.0	20.1	26.0	24.2	25.4	12.2	21.4	26.0	29.8	30.8
12	T.Y.	9.7	12.8	14.0	15.5	21.0	26.0	27.8	28.0	28.2	27.7
	Mean	10.8	16.5	20.6	20.4	19.8	16.1	23.4	26.0	28.2	29.7

Table 12-b. Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) in ACTH-Z (40 U) stimulation test (after one year's hemodialysis).

		1st day (hours)					2nd day (hours)				
		Before	2	4	6	8	Before	2	4	6	8
1	Y.M.	15.7	30.0	31.0	33.9	36.4	16.0	25.0	30.0	34.0	30.0
2	N.K.	15.0	32.5	35.0	39.0	40.4	26.0	34.0	36.0	38.0	37.0
3	N.N.	16.4	25.0	30.0	31.0	32.0	17.4	22.0	26.9	30.0	34.5
4	H.Y.	16.9	26.3	28.0	29.0	28.5	19.2	27.1	30.0	34.1	39.0
6	K.O.	14.8	18.1	19.0	21.0	26.0	31.0	32.0	33.0	35.0	36.1
10	K.M.	14.0	25.0	26.0	28.0	30.0	18.0	26.0	30.0	32.0	30.0
11	N.O.	15.5	23.0	29.0	30.0	32.0	16.0	25.0	31.0	32.0	33.0
12	T.Y.	19.7	22.9	23.0	25.5	31.0	26.0	27.8	33.0	38.2	37.9
	Mean	16.0	25.3	27.5	29.7	32.0	21.2	27.4	31.2	34.2	34.7

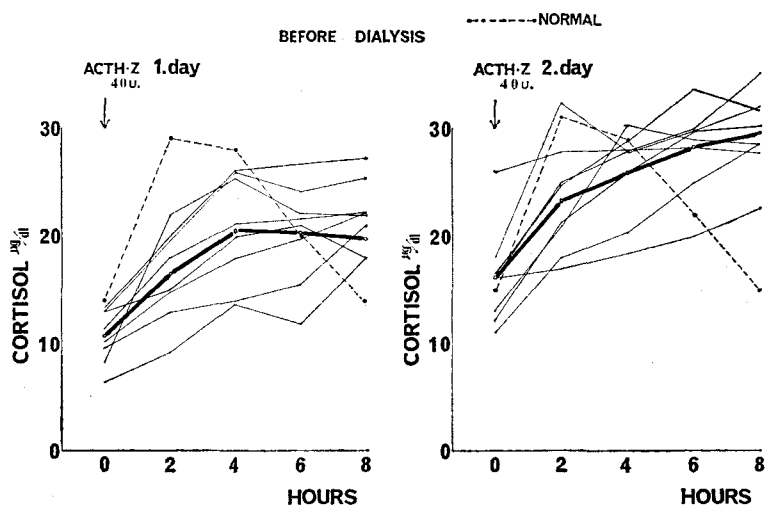


Fig. 6

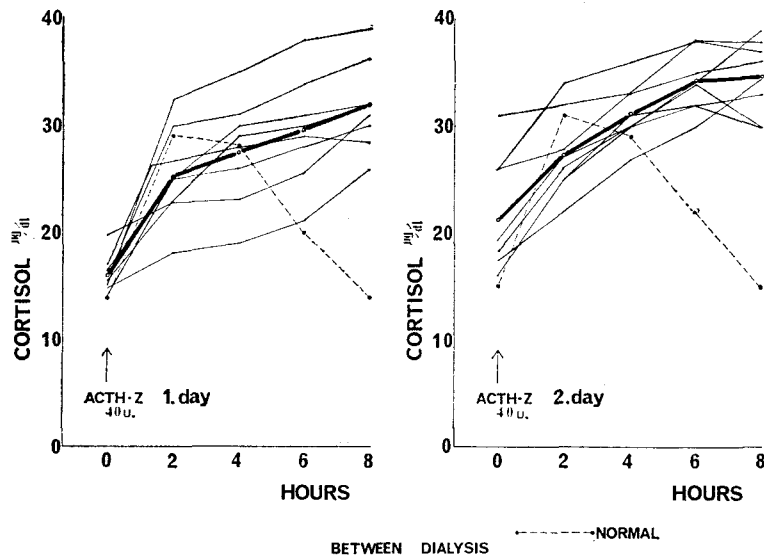


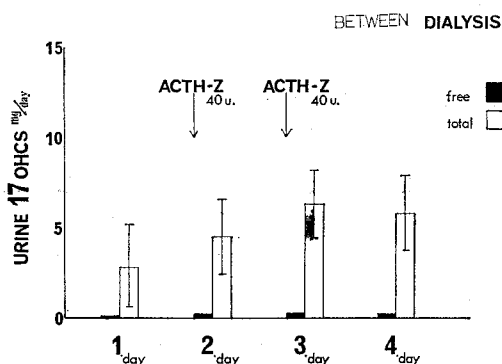
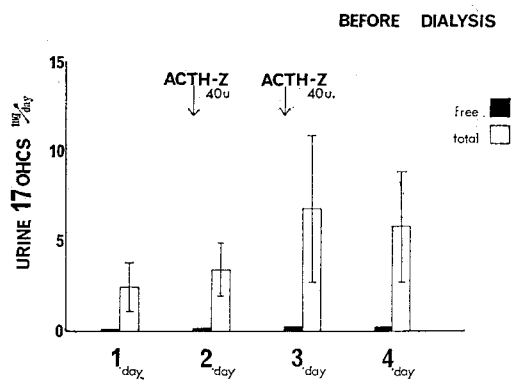
Fig. 7

Table 13-a. Urinary 17 OHCS (mg/day). ACTH-Z (40 U) × 2 days (before hemodialysis).

		Before		ACTH (1)		ACTH (2)		After	
		free	total	free	total	free	total	free	total
1	Y.M.	0.02	1.86	0.09	2.62	0.29	10.2	0.2	5.0
2	N.K.	0.1	4.65	0.18	4.0	0.42	16.2	0.26	13.0
3	N.N.	0	0.3	0.05	1.3	0.05	2.1	0.02	2.0
4	H.Y.	0.2	3.5	0.2	4.5	0.3	7.2	0.2	6.5
6	K.O.	0.1	3.0	0.1	5.5	0.2	6.8	0.2	7.0
10	K.M.	0.02	2.0	0.04	2.0	0.05	2.87	0.1	3.2
11	N.O.	0	0.8	0.1	2.0	0.2	2.4	0.2	3.5
12	T.Y.	0.1	3.3	0.3	5.2	0.4	6.6	0.28	6.5
	Mean	0.07	2.4	0.13	3.4	0.23	6.8	0.18	5.8
	S.D.	0.06	1.4	0.10	1.5	0.10	4.1	0.08	3.1

Table 13-b. Urinary 17 OHCS (mg/day). ACTH-Z (40 U) × 2 days (after one year's hemodialysis).

		Before		ACTH (1)		ACTH (2)		After	
		free	total	free	total	free	total	free	total
1	Y.M.	0.1	1.2	0.3	2.6	0.4	7.0	0.3	6.2
2	N.K.	0.1	1.4	0.2	3.2	0.4	7.0	0.25	6.6
3	N.N.	0.1	1.8	0.2	3.3	0.3	5.1	0.2	2.8
4	H.Y.	0.1	1.5	0.1	3.2	0.2	4.9	0.15	4.8
6	K.O.	0.1	9.0	0.2	11.4	0.2	11.0	0.1	10.0
10	K.M.	0.01	2.0	0.1	4.4	0.2	5.5	0.2	6.8
11	N.O.	0.01	3.0	0.1	4.0	0.1	5.5	0.2	4.3
12	T.Y.	0.2	2.3	0.4	4.2	0.4	4.6	0.3	4.8
	Mean	0.09	2.8	0.20	4.5	0.28	6.3	0.21	5.8
	S.D.	0.05	2.4	0.01	2.6	0.11	1.9	0.06	2.1



てみた (Table 14-a, 14-b). Fig. 10 に図示したごとく、2 日目には正常では Na/K 比は 1 以下に低下するが、これら慢性腎不全患者では 1 以下にならず、反応が弱いことがわかる。この ACTH 投与時の尿 Na/K 比の変化は透析 1 年目においても透析前とほぼ同じであった (Fig. 11)。

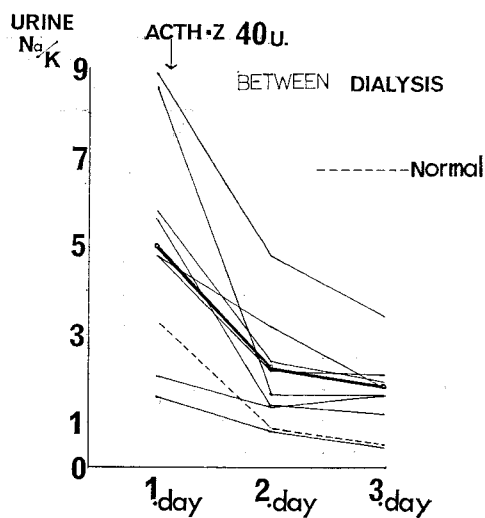
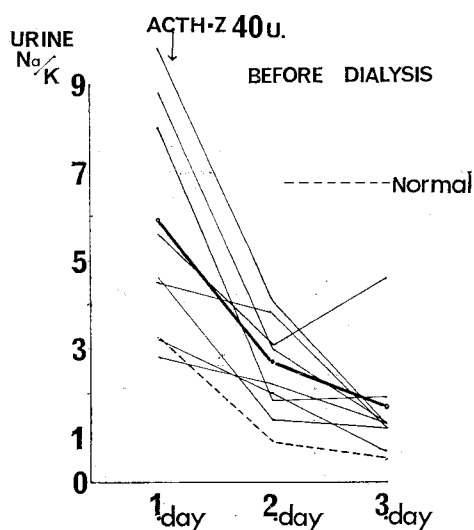
(4) 血中 cortisol の代謝クリアランス率 (metabolic clearance rate, MCR)

Table 14-a. Urine Na/K ratio. ACTH-Z (40 U) (before hemodialysis).

		Before (1 day)	ACTH (2 day)	After (3 day)
1	Y.M.	8.0	1.7	1.8
2	N.K.	3.2	2.0	0.68
3	N.N.	5.6	3.1	4.6
4	H.Y.	2.8	2.2	1.3
6	K.O.	4.5	3.8	1.2
10	K.M.	9.8	4.06	1.2
11	N.O.	8.8	3.0	1.8
12	T.Y.	4.6	1.4	1.2
	Mean	5.9	2.7	1.7

Table 14-b. Urine Na/K ratio. ACTH-Z (40 U) (after one year's hemodialysis).

		Before (1 day)	ACTH (2 day)	After (3 day)
1	Y.M.	8.57	1.64	1.64
2	N.K.	2.04	1.35	1.63
3	N.N.	8.9	4.8	3.4
4	H.Y.	5.8	2.4	1.94
6	K.O.	1.59	0.82	0.46
10	K.M.	4.8	3.2	1.8
11	N.O.	4.8	3.2	1.8
12	T.Y.	5.6	1.4	1.2
	Mean	5.0	2.2	1.8



症例2 (N.K.), 4 (H.Y.), 5 (I.I.), 7 (S.A.), 15 (M.Y.), 16 (S.Y.), 19 (K.S.)

の7例について血液透析当日の早朝よりすでに述べた方法で, MCR の検査をおこなった. これら7症例は検査の時点 (1971年1~3月) において無尿症例であった.

Table 15 には透析前と透析後3時間目の MCR をかかげた. () 内には同前に測定した血中 cortisol 値を付記した. MCR はこれら各症例できわめて低い値をとり, 透析前には平均 193.9 ± 51.2 l/day, 透析3時間目には 213.8 ± 52.8 l/day と透析をはじめると MCR は若干増加するも有意な増加とはいえず, 正常者の MCR 415.0 ± 39.5 l/day に比べて, 半分の値であることがわかる.

Fig. 12~15 には症例 N.K., H.Y., I.I., K.S. の4症例について個々の MCR と血中 cortisol

Table 15. Metabolic clearance rate (MCR) of cortisol (l/day).

No.	Case	Before hemodialysis	During hemodialysis (3 hrs)
2	N.K.	113.6 (16.1)	189.5 (24.9)
7	S.A.	230.0 (12.8)	295.5 (13.1)
4	H.Y.	233.2 (13.0)	257.9 (12.0)
5	I.I.	230.0 (8.0)	261.0 (10.3)
15	M.Y.	250.0 (13.8)	285.0 (16.5)
16	S.Y.	170.0 (16.8)	234.0 (17.2)
19	K.S.	130.5 (13.1)	162.9 (18.1)
Mean (n=7)		193.9 (13.4)	213.8 (16.0)
S.D.		51.2 2.6	52.8 4.5
Control (n=3)		415.0 (14.3)	
S.D.		39.5 2.3	
		$P < 0.001$	$P > 0.02$

() Plasma Cortisol $\mu\text{g/dl}$

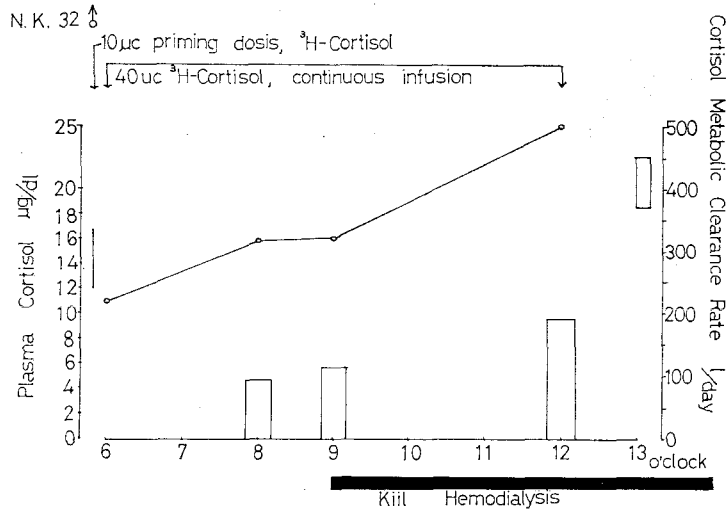


Fig. 12

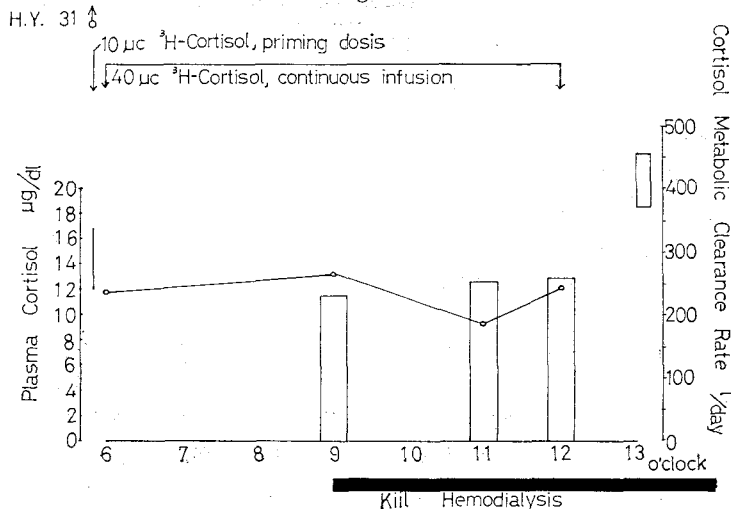


Fig. 13

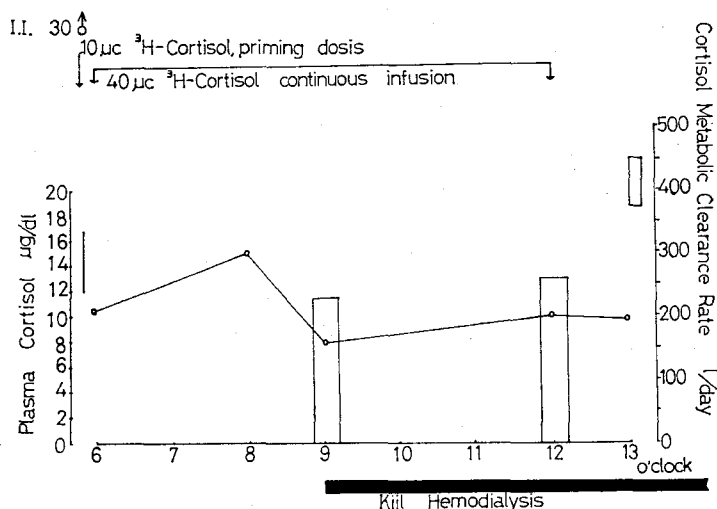


Fig. 14

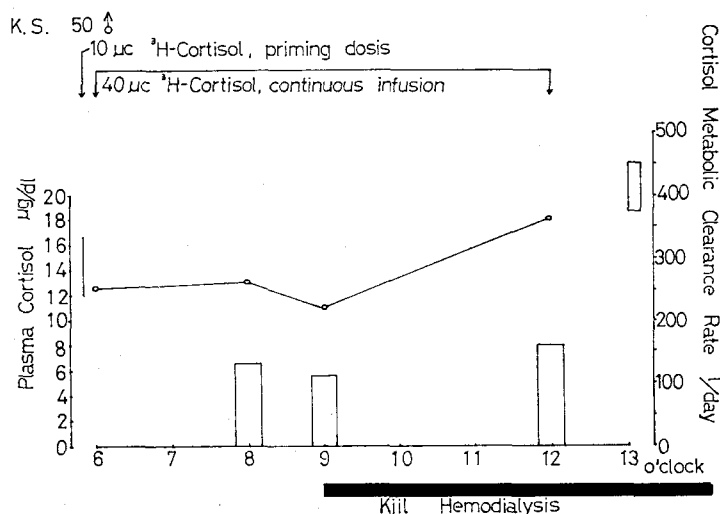


Fig. 15

の変化を図示してみた。症例N.K.とK.S.では血中 cortisol レベルは透析後増加し、MCR も 113, 130 l/day から 160, 190 l/day と若干の増加が認められる。症例H.Y., I.I., では透析後、血中 cortisol レベルは不変か若干減少しているが、MCR は 230, 233 l/day から 260, 300 l/day へと同様にすこし増加していることがわかる。

(5) GLC による尿中 17OHCS, 17KS 分画の同時測定

すでに (i) にてみてきたごとく、慢性腎不全患者では、その腎機能の低下に關係して尿中 corticoids の排泄を 17OHCS として測定してみるときわめて低い排泄値を示すことがわかったが、GLC によって比

較的に容易に尿中 17OHCS, 17KS 分画を同時に定性ならびに半定量することができる。

週1回透析で、非透析日の尿量が 1,000~1,500 ml 認められる症例 (N.N., N.O., I.A.) を選んで 1970年12月の時点における透析日と非透析日を比較してみた。

Table 16~18 にはこれら 3 症例の、透析日(1)とその翌日 (2)、さらに1週間後の透析日 (4) とその前日 (3) の4日にかけて尿中代謝物の排泄量をかかげた。17KS, 17OHCS の分画ともにきわめて排泄量が少ないことがわかるが、比較的各 steroids のピークのそろった I.A. のクロマトグラムを Fig. 16~19 にかかげた。1週間の間隔で、透析日と非透析日を比較してみ

Table 16. N. N. 51 M.

Urinary metabolites (r/dl)	(1) On the day of dialysis	(2) After the day of dialysis	(3) Before the day of dialysis	(4) On the day of dialysis
Andro.	41 (336.2)	19.5 (273)	—	—
Etio.	29 (237.8)	20.0 (280)	—	17 (192.1)
DHA	40 (328.0)	26.0 (364)	20 (422.0)	20 (226.0)
11-ket. Andro.	46 (377.2)	29.0 (406)	28 (590.8)	48 (542.4)
11 β -HO Andro.	35 (287.0)	24.0 (336)	15 (316.5)	16 (180.8)
Preg. diol 20 β	8 (65.6)	6 (84)	3 (63.3)	3 (33.9)
Preg. diol 20 α	10 (82.0)	15 (210)	7.5 (158.3)	14 (158.2)
Preg. triol	12.5 (102.5)	7.5 (105)	—	—
S	11.5 (94.3)	8 (112)	7.5 (158.3)	8.5 (96.1)
THB	8 (65.6)	—	—	—
Allo-THB	16 (131.2)	17 (238)	—	7.5 (84.8)
Ch.	46 (377.2)	44 (616)	27.0 (569.7)	21.0 (237.3)
THE	—	5 (70)	—	—
THF	4.75 (38.9)	4.5 (63)	—	—
Urine volume (ml/day)	820	1400	2110	1130

() : r/day

Table 17. N. O. 47 M.

Urinary metabolites (r/dl)	(1) On the day of dialysis	(2) After the day of dialysis	(3) Before the day of dialysis	(4) On the day of dialysis
Andro.	94 (404.2)	74 (503.2)	15.5 (189.1)	23 (253.0)
Etio.	90 (387.0)	75 (510.0)	29 (353.8)	46 (506.0)
DHA	6.0 (25.8)	—	—	4 (44.0)
11-ket. Andro.	70 (301.0)	33 (224.4)	22 (268.4)	17 (187.0)
11 β -HO Andro.	—	—	18 (219.6)	16 (176.0)
Preg. diol 20 β	22 (94.6)	27 (173.6)	13 (158.6)	17.5 (192.5)
Preg. diol 20 α	32 (137.6)	38 (258.4)	28 (341.6)	45 (495.0)
Preg. triol	37 (159.1)	27 (183.6)	18 (219.6)	14 (154.0)
S	13.5 (58.1)	21 (142.8)	9 (109.8)	9.5 (104.5)
THB	9.5 (40.9)	—	8 (97.6)	—
Allo-THB	10 (43.0)	25 (170.0)	9 (109.8)	6.5 (71.5)
Ch.	111.5 (479.5)	26 (176.8)	11.5 (140.3)	11.5 (126.5)
THE	22.5 (96.8)	10 (68.0)	—	—
THF	7.5 (32.3)	—	—	—
Urine volume (ml/day)	430	680	1220	1100

() : r/day

ると, Fig. 16 と Fig. 17 あるいは Fig. 18 と Fig. 19 にみるごとく, 17OHCS 分画で, THE, THF が透析日に若干増加しているのが認められる。

第2部

血液透析施行時の血中 cortisol の変化をしらべた。まず, 透析中に血中レベルに影響を与えるものとして, 透析膜からの cortisol の喪失の問題をとりあげ, 簡単な透析装置を用いて *in vitro* での透析実験と実際

に standard Kiil dialyzer を用いて *in vivo* での cortisol 負荷による透析実験をおこなった。

(1) cortisol の透析膜透過性の *in vitro*, *in vivo* の実験

(i) *in vitro* での実験

(i) — (イ) 静置透析実験

Fig. 20 のごときポリアクリル製の円筒 (外径 7.0 cm, 内径 6.0 cm) の一端に透析膜をはって, Fig. 21

Table 18. I. A. 45 M.

Urinary metabolites (γ /dl)	(1) On the day of dialysis	(2) After the day of dialysis	(3) Before the day of dialysis	(4) On the day of dialysis
Andro.	81.0 (842.4)	82.0 (1148)	86.0 (1634.0)	131.0 (1310.0)
Etio.	76.0 (790.4)	67.0 (938)	90.0 (1710.0)	111.0 (1100.0)
DHA	11.0 (114.4)	—	9.5 (180.5)	6.0 (60.0)
11-ket. Andro.	32.0 (332.8)	23.0 (322)	28.0 (532.0)	21.0 (210.0)
11 β -HO Andro.	61.0 (634.4)	39.0 (546)	39.0 (741.0)	57.0 (570.0)
Preg. diol (20 β)	26.0 (270.4)	31.0 (434)	26.0 (494.0)	20.0 (200.0)
Preg. diol (20 α)	100.0(1040.0)	96.0 (1344)	87.0 (1653.0)	14.0 (140.0)
Preg. triol	14.0 (145.6)	12.0 (168)	24.0 (456.0)	28.0 (280.0)
S	17.0 (176.8)	17.0 (238)	34.0 (646.0)	18.0 (180.0)
THB	—	—	48.0 (912.0)	12.0 (120.0)
Allo-THB	15.0 (156.0)	11.0 (154)	23.0 (437.0)	19.0 (190.0)
Ch.	128.0(1131.2)	32.5 (455)	44.5 (845.5)	48.0 (480.0)
THE	33.8 (351.5)	—	—	46.5 (465.0)
THF	5.8 (60.4)	—	7.5 (142.5)	55.0 (550.0)
Urine volume (ml)	1040	1400	1900	1000

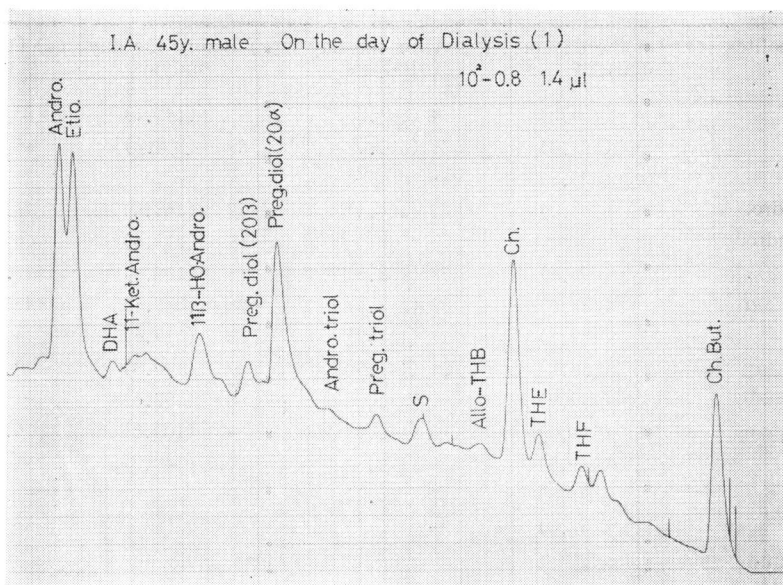
() : γ /day

Fig. 16

のごときビーカーの容器内につりさげる。透析膜にふれる円筒の一端にはグリースをぬって細糸で透析膜を固定した。透析膜には Cuprophane PT 150 を使用し、透析面積は 28.26 cm² で、円筒内の内液には任意の濃度の cortisol を生理食塩水ならびに尿素とまぜて全量を 40 ml とし、円筒の外の外液には生食 400 ml を入れ、室温に静置した。1 時間後から 24 時間まで外液を採取して cortisol 濃度を測定した。

内液の cortisol 濃度を 20 γ , 30 γ , 40 γ , 60 γ , 80 γ , 200 γ , 400 γ とし、それぞれ 2 回ずつの実験を試みて、Fig. 22 にはその平均値をかかげた。20 γ ~80 γ の濃度では 8 時間の透析で、外液にはわずかしき抜けてこないことがわかる。160 γ 以上の高濃度になって、経時的によく透析されている。

(i) — (ロ) 対流透析実験

Fig. 23 のごとき内径 6 cm のポリアクリル製の円

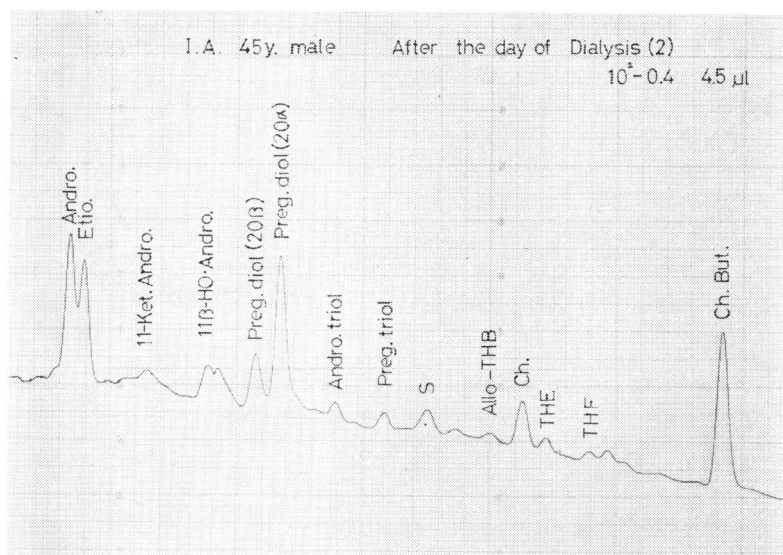


Fig. 17

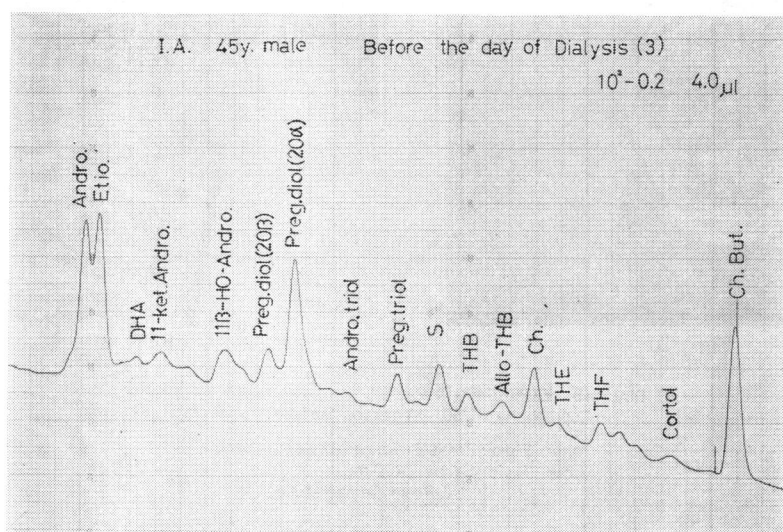


Fig. 18

筒の容器を用いて、その底に透析膜をゴムのパッキングではさみ、ステンレスの mesh で補強した透析セル (容量 200 ml) を作成し、これを 5,000 ml 容量のポリアクリル容器の中につりさげ、透析膜に接した内外の液面は攪拌器で一定速度の対流をつくるようにくふうされ、この透析装置全体が空気の保温槽で一定温度に調節されており、透析セル内外の液も恒温槽になっている (Fig. 24)。また Fig. 25 にはその断面図をかかげた。透析膜として Visking cellophane を用い、透析面積約 7.1 cm²、透析セル内には cortisol と生理食塩水 200 ml、回転速度 100 rpm、37°C、外側の液には生理食塩水 5,000 ml をいれ、回転速度 700 rpm、

37°C で、6 時間透析をおこない、経時的に透析セル内から sampling した。Fig. 26 にその実験成績をかかげたが、80 r の cortisol 濃度になってはじめて 1/2 時間後に 10 r ほどの減少をみるが、その後は透析セル内からあまり cortisol は抜けていない。160 r の高濃度になると経時的にセル内の cortisol は徐々に透析されている。40 r、20 r の濃度では 6 時間透析でほとんど抜けていない。

(ii) *in vivo* での実験

1 年以上 standard Kiil にて透析をおこなってきた尿量 0 で、生化学所見の安定している 5 症例 (No. 2, N. K., No. 4, H. Y., No. 7, S. A., No. 16, S. Y.,

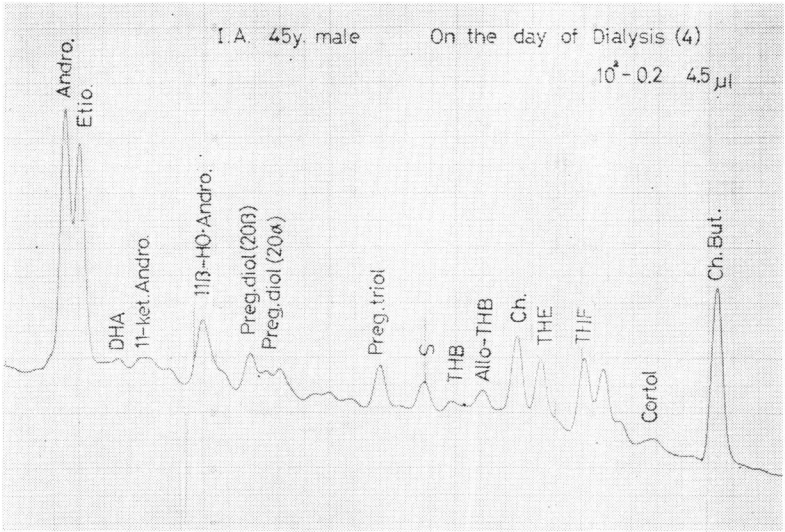


Fig. 19

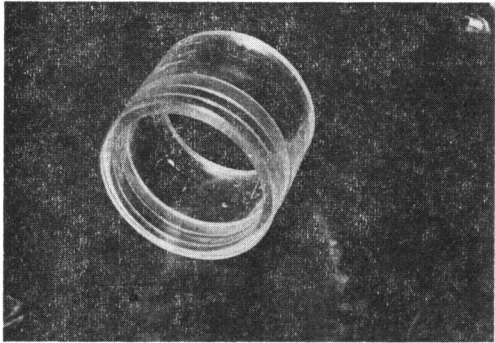


Fig. 20

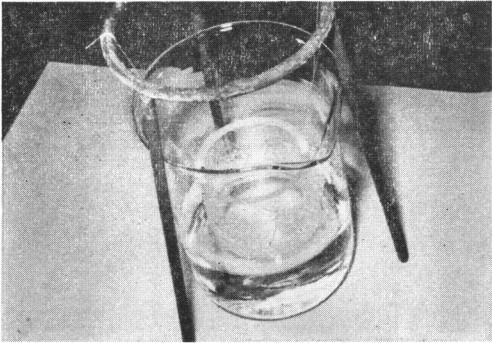


Fig. 21

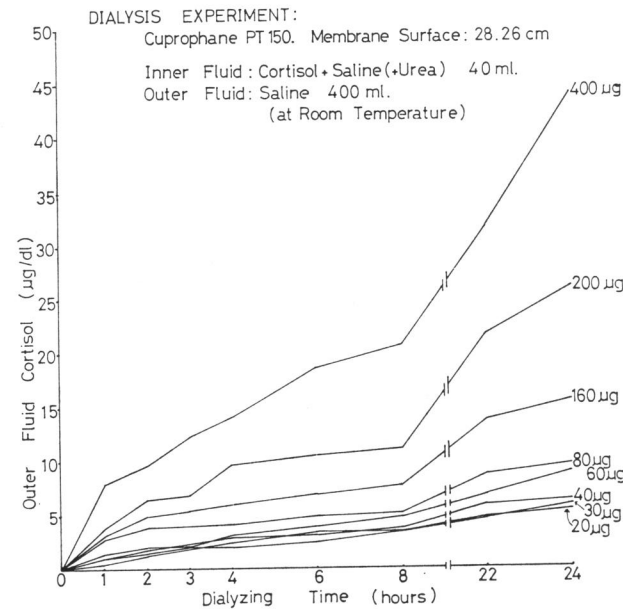


Fig. 22

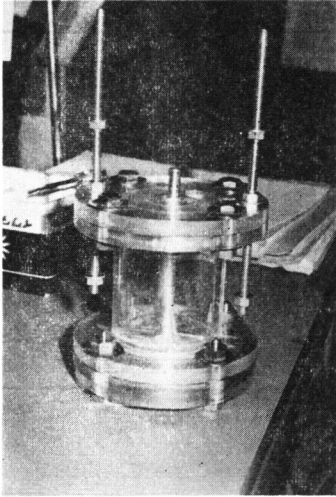


Fig. 23

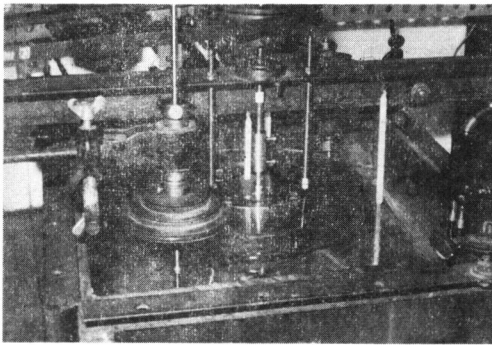
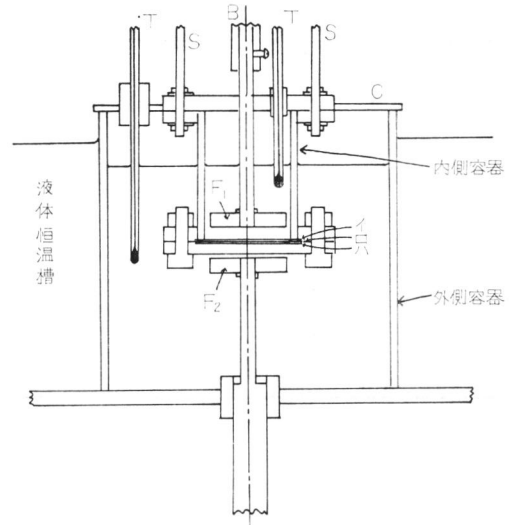


Fig. 24

No. 19, K.S.)を選び、透析開始後2時間目に dialyzer の inlet 側から cortisol 25 mg を注入し、経時的に inlet 側と outlet 側から sampling し、測定した cortisol の成績を Table 19 にかかげた。Fig. 27 にはヨコ軸に透析時間を、タテ軸に inflow (—), outflow (.....) の血漿 cortisol の濃度を plot してみた。5 症例ともだいたい15分でピークに達し、以後2時間ぐらいかかって徐々に低下し、きれいな減衰曲線が得られた。5時間後(透析終了1時間前)になっても、各症例でcortisol レベルは投与前値に戻っていない。

一方、これら5症例について非透析日に cortisol 25 mg 1回静注して、同様に5時間まで経時的に静脈血を採取した。Table 20 にその成績をかかげたが、血中ピーク時間が30～60分と透析時に比べて遅れて出現し、以後各症例でその血中レベルの動きはいろいろであるが、4時間目でもまだ高値が続き、5時間以降になってピークレベルの半分以下になる。

つぎに、2症例(N.K., H.Y.)にあらかじめ透



イ：ステンレス網 F₁：上側攪拌翼
ロ：透析膜 F₂：下側攪拌翼
ハ：ステンレス網 S：支持ロッド
B：ボス T：温度計
C：蓋

Fig. 25. 透析槽断面図

DIALYSIS EXPERIMENT:

Visking Cellophane.

Membrane Surface: 7.1 cm²

Inner Fluid: Cortisol+Saline 200ml.

(37°C, 100rpm)

Outer Fluid: Saline 5000ml.

(37°C, 700rpm)

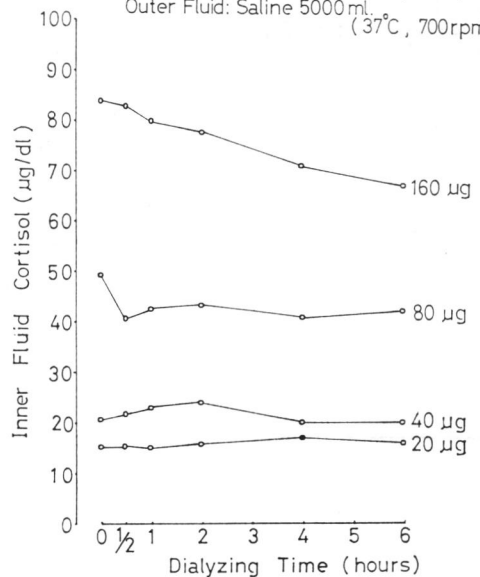


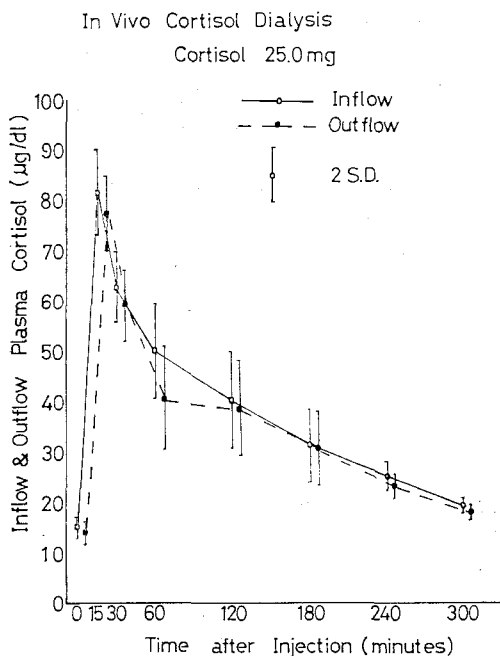
Fig. 26

析前日の午後11時に dexamethasone 2 mg, 透析日の午前8時(透析開始1時間前)に dexamethasone 4 mg を投与して、negative feedback の条件下で、

Table 19. *In vivo* cortisol dialysis (25 mg cortisol i.v.):

		Before		15		30		60		120		180		240		300 (min)	
		I	O	I	O	I	O	I	O	I	O	I	O	I	O	I	O
2	N.K.	12.0	11.1	60.5	58.5	50.5	46.5	38.1	36.9	28.0	27.0	22.0	20.8	20.5	18.3	18.0	17.5
4	H.Y.	13.0	11.5	79.0	71.8	57.2	53.8	43.6	43.6	38.0	33.0	25.2	25.0	23.7	20.9	18.5	16.8
7	S.A.	13.5	11.9	93.5	91.0	70.3	69.1	49.5	47.2	38.9	37.1	31.9	31.9	27.1	27.0	20.0	18.5
16	S.Y.	20.5	20.0	99.0	92.0	82.0	78.0	78.0	72.0	66.1	66.0	51.3	51.3	33.3	31.0	22.5	21.0
19	K.S.	15.5	15.1	75.0	73.0	51.9	47.2	40.0	35.0	30.6	29.1	25.2	24.8	21.5	19.8	16.2	15.5
	Mean	14.9	13.9	81.4	77.3	62.5	58.9	49.8	40.5	40.3	38.4	31.1	30.8	25.2	23.4	19.2	17.9
	S.D.	2.0	2.1	8.6	7.5	7.2	7.2	9.7	10.5	9.1	9.4	7.0	7.2	2.9	2.9	1.4	1.2

I: inflow, O: outflow



8時間の血液透析をおこなって、同様に cortisol 25 mg を dialyzer に投与して inlet 側と outlet 側から sampling した (Table 21). Fig. 28 に Fig. 27 と同様 cortisol レベルの変化を図示してみた。cortisol 投与前では血中 cortisol レベルはよく suppress されており、投与後は15分ではほぼピークに達し、dexamethasone 非投与時と同様に300分まできれいな減衰曲線をえがいた。15分のピークレベルと300分のピークレベルを dexamethasone 投与時と非投与時で比較してみると、非投与時には15分の inlet 側 $81.4 \pm 8.6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, outlet 側 $77.3 \pm 7.5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, 300分の inlet 側 $19.2 \pm 1.4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, outlet 側 17.9 ± 1.2 と60%ほどの差が認められた。投与時には15分の inlet 側 $59.9 \pm 7.0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, outlet 側 $18.4 \pm 2.1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, 300分の inlet 側 $18.4 \pm 2.1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, outlet 側 $17.7 \pm 1.8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ と40%ほどの差が認められた。

(2) 血液透析時の血中 cortisol パターン

(i) Kolff's twin coil kidney による血液透析 (8 症例31回透析)

1968年4月から1968年9月までの慢性血液透析開始後比較的早期に Kolff 型人工腎臓による6時間透析を

Table 20. Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) after administrating 25 mg cortisol (i.v.) (non-dialyzed).

		0	15	30	60	120	180	240	300 (min)
2	N.K.	9.8	38.5	50.1	39.5	41.5	37.1	35.6	26.0
4	H.Y.	12.1	36.5	48.5	42.5	40.5	38.0	35.0	25.1
7	S.A.	14.5	49.8	51.1	40.8	40.0	36.0	29.0	22.4
16	S.Y.	19.8	29.8	31.1	48.5	35.6	32.1	29.8	21.5
19	K.S.	10.9	39.8	52.8	38.5	37.4	35.5	31.8	22.2
	Mean	13.4	38.9	46.7	42.0	39.0	35.7	32.2	23.4
	S.D.	3.5	6.4	7.9	3.5	2.4	2.1	2.7	2.0

Table 21. *In vivo* cortisol dialysis (25 mg cortisol, i.v.; dexamethasone suppression).

		Before		15		30		60		120		180		240		300 (min)	
		I	O	I	O	I	O	I	O	I	O	I	O	I	O	I	O
2	N.K.	6.3	5.2	66.9	62.9	54.0	51.5	43.2	41.3	32.0	30.0	29.8	26.1	29.1	22.3	20.5	19.5
4	H.Y.	4.0	3.0	52.9	52.1	44.9	38.2	36.0	34.1	26.8	26.2	21.9	17.0	19.8	16.0	16.2	15.8
	Mean	5.2	4.1	59.9	57.5	49.5	44.9	39.6	37.7	29.4	28.1	25.8	21.6	24.5	19.2	18.4	17.7
	S.D.	1.1	1.1	7.0	5.4	4.4	6.6	3.6	3.6	2.6	1.9	3.9	4.5	4.6	3.1	2.1	1.8

I : inflow, O : outflow

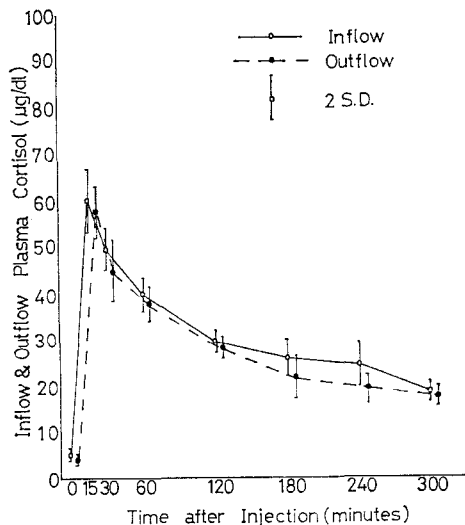
In Vivo Cortisol Dialysis(dexamethasone suppr.)
Cortisol 25.0mg

Fig. 28

おこなった症例のなかから 8 症例 31 回透析に透析中の cortisol レベルを測定することができた (Table 22). その結果, 各症例において, また同一症例でも透析日が異なれば, それらの血中 cortisol レベルはいろいろで一定の傾向を示さないが, おおよそ 4 型に分けることができる.

I 型は 7 透析例で, 透析開始後 6 時間目の終了まで血中レベルが増加しつづけるタイプで, 透析前値に比べて終了時に平均 82% の増加をみた (Fig. 29).

II 型は 13 透析例で, 透析 2~4 時間目にピークレベル (74.4% の増加) に達する「山型」で, 終了時には若干まだ高いレベルが続いている (40.2% の増加) (Fig. 30).

III 型は 8 透析例で, 透析後 1 時間目 (33.3% の増加) と 4 時間目 (39.0% の増加) の 2 点で, ピークレベルを認める 2 峰性をえがくものである (Fig. 31).

IV 型は 3 透析例で, 透析後血中レベルが前値よりも減少するタイプで, 1 時間目 -6.5%, 6 時間目 -4.6% の減少をみた (Fig. 32).

Table 22. Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) during hemodialysis (Kolff).

			Before	1	2	3	4	6	7 hours	(Type)
1	Y.M.	(1) I	11.2	—	12.8	—	20.8	16.2	—	(II)
		O	9.8	—	11.9	—	16.1	15.7	—	
		(2) I	6.5	—	19.0	—	23.0	24.0	24.4	(I)
		O	6.0	—	18.2	—	18.0	18.5	23.0	
		(3) I	8.0	10.5	21.1	—	14.1	—	11.4	(II)
		O	6.0	8.8	19.0	—	13.8	—	9.7	
		(4) I	10.9	12.4	9.2	—	10.9	—	6.1	(III)
		O	9.8	12.0	8.2	—	9.8	—	4.1	
		(5) I	17.8	17.5	16.2	—	23.5	23.9	—	(IV)
		O	17.0	17.5	12.1	—	18.9	18.5	—	
		(6) I	17.8	24.2	26.8	—	27.5	—	29.8	(I)
		O	16.0	21.8	24.4	—	24.0	—	19.0	
		(7) I	12.2	15.0	13.1	—	15.5	—	30.8	(III)
		O	11.5	14.9	12.5	—	13.0	—	25.4	
2	N.K.	(1) I	8.9	9.8	26.1	—	18.9	—	14.7	(II)
		O	7.1	8.2	23.1	—	15.8	—	10.5	
		(2) I	18.8	28.5	17.9	—	18.2	—	20.5	(III)
		O	16.4	25.7	16.5	—	13.1	—	17.0	

3	N.N.	(3)	I	6.9	15.6	23.5	—	15.8	—	13.6	(II)
			O	5.8	15.2	22.2	—	14.0	—	12.0	
		(4)	I	10.0	14.2	11.7	—	17.0	—	17.2	(III)
			O	8.8	13.5	10.9	—	16.5	—	13.5	
		(5)	I	16.8	11.9	18.5	—	17.1	17.1	—	(IV)
			O	13.0	9.8	16.5	—	16.1	16.5	—	
		(6)	I	16.2	18.4	15.8	—	17.2	17.5	—	(III)
			O	13.8	17.0	14.0	—	10.4	13.5	—	
		(7)	I	18.0	20.0	21.1	—	21.1	20.0	—	(II)
			O	18.0	19.0	20.1	—	21.1	18.0	—	
		(8)	I	9.1	9.9	12.6	—	13.1	—	16.7	(I)
			O	6.5	9.5	11.1	—	11.9	—	15.0	
		(1)	I	11.5	21.0	17.2	—	21.1	—	15.9	(III)
			O	10.0	18.8	14.0	—	20.7	—	15.7	
		(2)	I	7.9	9.0	17.0	—	16.9	13.0	—	(II)
			O	6.1	8.0	16.1	—	13.8	11.8	—	
4	H.Y.	(3)	I	17.9	27.1	24.2	—	29.8	26.0	—	(III)
			O	15.5	25.7	23.9	—	17.1	25.6	—	
4	H.Y.	(4)	I	13.0	15.5	19.2	—	24.5	29.8	—	(I)
			O	12.3	14.8	17.7	—	18.0	21.9	—	
5	I.I.	(1)	I	8.8	—	—	14.8	—	13.1	—	(II)
			O	7.9	—	—	13.3	—	11.4	—	
7	S.A.	(1)	I	15.9	—	18.6	—	18.8	11.2	—	(II)
			O	—	—	—	—	—	—	—	
8	T.Y.	(1)	I	9.2	—	11.9	—	22.2	48.5	—	(I)
			O	6.1	—	10.3	—	16.2	32.7	—	
8	T.Y.	(2)	I	6.0	—	20.8	—	37.8	—	19.6	(II)
			O	3.0	—	16.7	—	29.0	—	18.5	
8	T.Y.	(3)	I	9.5	8.2	7.8	—	10.9	8.0	—	(IV)
			O	4.9	7.1	7.2	—	9.1	7.5	—	
8	T.Y.	(1)	I	16.1	25.5	21.8	—	29.1	11.9	—	(III)
			O	13.0	22.4	18.2	—	22.2	11.0	—	
8	T.Y.	(2)	I	12.5	15.4	21.8	—	—	19.9	—	(II)
			O	11.0	13.9	16.9	—	—	17.8	—	
8	T.Y.	(3)	I	8.6	14.8	28.0	—	24.8	18.0	—	(II)
			O	6.5	13.0	22.0	—	20.0	16.0	—	
8	T.Y.	(4)	I	10.0	12.1	13.0	—	14.1	14.9	—	(I)
			O	5.5	10.0	11.8	—	13.7	14.1	—	
8	T.Y.	(5)	I	10.8	11.0	35.5	—	19.9	9.8	—	(II)
			O	6.8	10.5	20.0	—	18.0	8.8	—	
10	K.M.	(6)	I	20.7	—	22.8	—	31.0	25.8	—	(II)
			O	12.8	—	21.1	—	28.0	23.0	—	
10	K.M.	(1)	I	5.0	—	—	11.7	—	14.7	—	(I)
			O	4.3	—	—	11.0	—	10.0	—	

I : inflow, O : outflow

つぎに、これら I～IV 型別に cortisol の dialyzer からの extraction ratio (除去率) を算出した (Table 23). この透析中の除去率はそれぞれの型の Fig. に書きそえた。また、各型における透析前値に比較して、変化のいちばんみられたピーク時間における値を増加率あるいは減少率として、cortisol の日内変動で述べたような前値に対する平均変化率の計算式から求めて、あわせ書きそえてある。

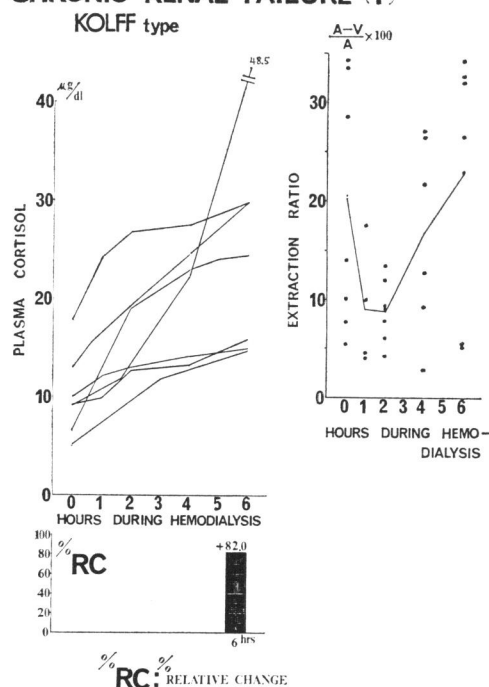
(ii) Kiil 2 layers dialyzer による血液透析 (9 症例 20 回透析)

1968 年 4 月から 1971 年 3 月までの 3 年間の慢性血液

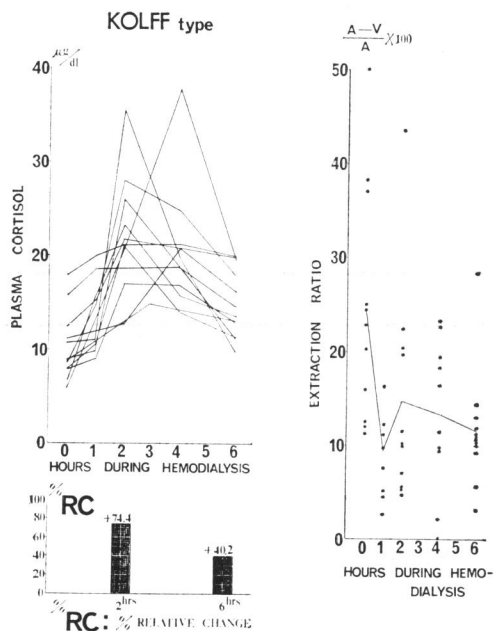
透析の観察期間のうち、Kiil dialyzer による透析が主流を占めたが、前項の Kolff 型と比較する意味から 1968 年 7 月から 9 月までの透析初期のプログラムの 9 症例 20 回透析における血中 cortisol の変化をしらべた (Table 24). この Kiil 型人工腎臓による 8 時間透析時においても、その血中レベルの変化はおおよそ 3 型に分けることができた。

I 型は 6 透析にみられ、Kolff 型の II 型に近い山型で透析後 2 時間目にピークを示し (37.6% の増加), 8 時間終了時にはほぼ透析前値にもどっている (-5.8% の減少) (Fig. 33).

CHRONIC RENAL FAILURE (I)

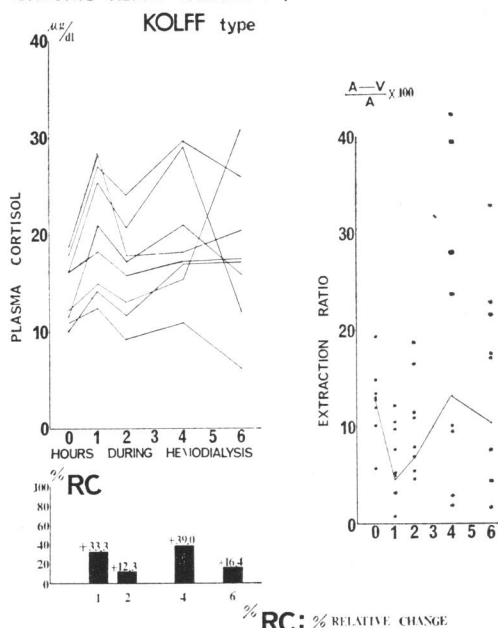


CHRONIC RENAL FAILURE (II)

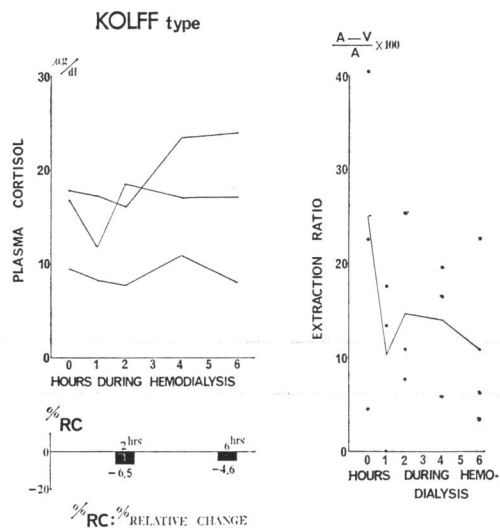


II型は9透析にみられ、「谷型」とでもいうべきもので、透析開始後血中レベルは減少し、2時間目に-38.7%の減少を示し、以後終了時まで若干増加してく

CHRONIC RENAL FAILURE (III)



CHRONIC RENAL FAILURE (IV)



るが、透析前値にまではもどっていない(-28.2%の減少)(Fig. 34).

III型は5透析にみられ、透析開始時の1時間目には血中レベルは減少するが(-34.9%)、2時間目には透析前値をうわまわり(11.2%の増加)、終了時にはふたたび減少して-24.8%の減少となるがごとき2峰性をえがくものである(Fig. 35). Kolff 型の場合と同様、血中レベルが増減いずれにしる最大の変化をす

Table 23. Extraction ratio of plasma cortisol during hemodialysis (Kolff).

				Before	1	2	3	4	6	7 hours
I 型	1	Y.M.	(2)	7.7	—	4.2	—	21.7	22.9	5.7
			(6)	10.1	9.9	9.0	—	12.7	—	34.2
	2	N.K.	(8)	28.6	4.0	11.9	—	9.2	—	5.1
	3	N.N.	(4)	5.4	4.5	7.8	—	26.5	26.5	—
	7	S.A.	(1)	33.7	—	13.4	—	27.0	32.6	—
	8	T.Y.	(4)	45.0	17.5	9.2	—	2.8	5.4	—
	10	K.M.	(1)	14.0	—	—	6.0	—	32.0	—
II 型	1	Y.M.	(1)	12.5	—	7.0	—	22.6	3.1	—
			(3)	25.0	16.2	10.0	—	2.1	—	14.3
	2	N.K.	(1)	20.2	16.3	11.5	—	16.4	—	28.6
			(3)	15.9	2.6	5.5	—	11.4	—	11.8
			(7)	25.0	5.0	4.7	—	0	10.0	—
	3	N.N.	(2)	22.8	11.0	5.3	—	18.3	9.2	—
	4	H.Y.	(1)	11.3	—	—	10.1	—	13.0	—
	7	S.A.	(2)	50.0	—	19.7	—	23.3	—	5.6
	8	T.Y.	(2)	12.0	9.7	22.4	—	10.6	—	—
			(3)	24.4	12.2	21.4	—	19.4	11.1	—
			(5)	37.0	4.5	43.7	—	9.5	10.2	—
			(6)	38.2	—	7.5	—	9.7	10.9	—
III 型	1	Y.M.	(4)	10.1	3.2	10.9	—	10.1	—	32.8
			(7)	5.7	0.7	4.6	—	9.7	—	17.5
	2	N.K.	(2)	12.8	9.8	7.8	—	28.0	—	17.1
			(4)	12.0	4.9	6.8	—	2.9	—	21.5
			(6)	14.8	7.6	11.4	—	39.5	22.8	—
	3	N.N.	(1)	13.0	10.5	18.6	—	1.9	—	4.4
			(3)	13.4	5.2	5.4	—	42.3	1.5	—
	8	T.Y.	(1)	19.3	12.2	16.5	—	23.7	7.6	—
IV 型	1	Y.M.	(5)	4.5	0	25.3	—	19.6	22.6	
	2	N.K.	(5)	22.6	17.6	10.8	—	5.8	3.5	
	7	S.A.	(3)	48.4	13.4	7.7	—	16.5	6.3	

Table 24. Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) during hemodialysis (Kiil).

			Before	1	2	4	6	8 hours	(Type)
1	Y.M.	(1) I	13.0	6.1	5.5	11.5	—	8.0	(II)
		O	9.2	5.0	5.0	8.3	—	5.5	
		(2) I	12.1	9.1	5.8	7.5	—	4.2	(II)
		O	11.8	8.0	5.2	7.2	—	3.8	
2	N.K.	(1) I	20.2	16.2	20.9	24.1	—	23.0	(III)
		O	17.4	15.2	17.0	21.2	—	22.2	
		(2) I	12.6	15.0	17.4	10.8	—	12.4	(I)
		O	12.0	14.2	14.0	9.6	—	12.2	
		(3) I	15.0	19.0	14.2	15.3	—	12.8	(I)
		O	14.0	15.9	14.0	14.9	—	11.5	
		(4) I	13.2	—	25.0	14.8	—	12.6	(I)
		O	12.4	—	24.3	12.5	—	10.0	
4	H.Y.	(1) I	15.9	17.2	19.6	21.8	—	14.0	(I)
		O	14.0	13.6	18.4	20.2	—	13.0	
		(2) I	17.2	16.0	15.3	13.0	—	17.0	(II)
		O	14.8	15.8	15.0	12.1	—	16.2	

5	I. I.	(1)	I	18.8	14.0	13.4	13.0	—	14.0	(II)
			O	15.2	13.8	13.0	12.2	—	13.2	
		(2)	I	26.2	—	17.1	20.8	—	19.8	(II)
			O	19.7	—	15.2	20.4	—	13.8	
7	S. A.	(1)	I	24.6	17.2	17.5	27.0	—	24.5	(III)
			O	21.2	16.8	12.5	25.5	—	21.8	
		(2)	I	9.9	—	19.4	—	30.0	17.3	(I)
			O	9.0	—	15.0	—	28.5	15.6	
8	H. Y.	(1)	I	15.3	—	6.3	16.9	17.1	10.2	(III)
			O	11.1	—	5.5	15.0	14.5	8.2	
		(2)	I	13.0	—	12.1	—	14.2	9.8	(III)
			O	11.0	—	10.2	—	11.3	9.5	
9	I. K.	(1)	I	14.1	13.0	16.2	13.0	7.2	6.9	(III)
			O	10.8	11.2	16.0	11.0	6.2	6.5	
		(2)	I	7.6	—	13.5	6.6	—	4.5	(I)
			O	6.6	—	11.4	6.0	—	4.4	
10	K. M.	(1)	I	13.6	10.3	8.8	9.5	—	8.1	(II)
			O	13.0	9.6	7.8	4.8	—	5.8	
		(2)	I	19.8	—	13.5	13.0	—	15.5	(II)
			O	19.0	—	13.3	12.6	—	14.2	
11	N. O.	(1)	I	14.7	14.2	12.5	14.4	—	16.0	(II)
			O	12.0	13.5	11.5	10.8	—	15.8	
		(2)	I	8.2	—	7.2	8.0	—	9.5	(II)
			O	8.0	—	6.9	7.8	—	8.5	

I : inflow, O : outflow

CHRONIC RENAL FAILURE (a)

Kiil type

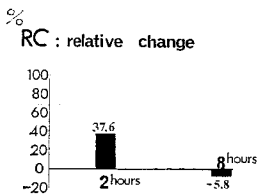
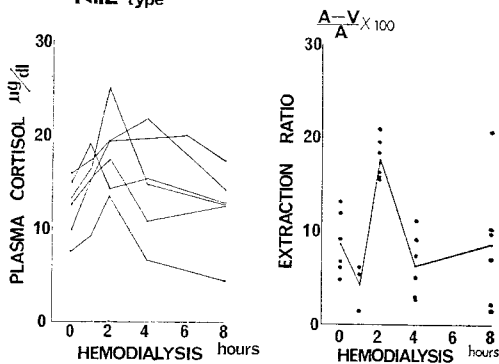


Fig. 33

るときの値を前値に対する平均変化率として、I～III型別に各 Fig. に書きおえ、extraction ratio も同様に算出し、(Table 25), 各型別の Fig. に書き加えた。

以上の2種類の人工腎臓による血中 cortisol レベルのパターンは Fig. 36 のようにまとめられる。

(iii) Gambro filter 使用時の血中 cortisol の変化

CHRONIC RENAL FAILURE (b)

Kiil type

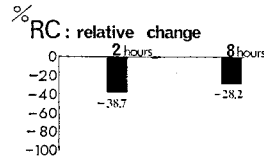
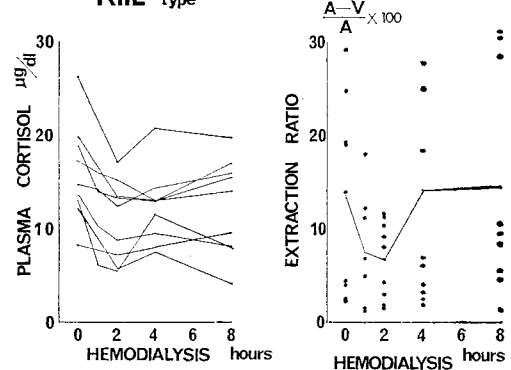


Fig. 34

について

(i), (ii) でみてきたように、同一患者でも人工腎臓の機種によってその血中 cortisol パターンはことなるが、同じ Kiil 型でも若干構造のことなる disposable タイプの Gambro filter (AB Gambro, Lund, Sweden) を1970年7、8月の2ヵ月間に10症例について使用する機会をえたので、この dialyzer を使った8時間透

CHRONIC RENAL FAILURE (c)

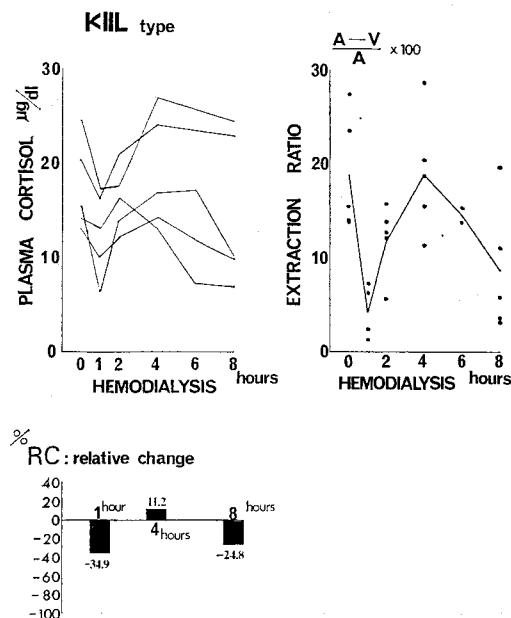


Fig. 35

析時の血中cortisolレベルをしらべてみた。Table 26にその結果をかかげるが、透析中はほとんどそのレベルは不変であった。

(iv) 血液透析時の ACTH による刺激効果あるいは dexamethasone 抑制効果の検討

(イ) Kolff 型, Kiil 型両人工腎臓により透析をおこなった 8 症例について、透析時に ACTH-Z 20 U を筋注投与して、非透析日にも同様に ACTH を投与して比較してみた。

Table 27 には Kolff 型における成績を、Table 28 には Kiil 型における成績をかかげ、これらを Fig. 37, 38 にそれぞれ図示してみた。なお、点線でこれら 8 症例の ACTH 投与しない場合のふつうの透析中の変化を書き加えた。Fig. 37 にみるごとく、Kolff 型で透析中に ACTH 刺激をおこなうと、透析 2 時間目まではあまり ACTH の効果が現われていない。ふつうの透析時と同じ程度の上昇度であるが、以後 6 時間まで cortisol レベルは上昇しつづけ、その増加量は非透析時の ACTH 効果を上まわっている。

Kiil 型による透析中の ACTH 効果は透析後ただちに現われ、透析終了時まで増加の一途をたどるが、非透析時の ACTH による cortisol 増加量とだいたい同じ程度である。すなわち、透析前半には非透析時よりやや増加量は少ないが、透析後半には非透析時をうまわるようである (Fig. 38)。

(ロ) dexamethasone を透析日の 前日午後 11 時に 2 mg (あるいは 4 mg)、透析当日の午前 8 時 (透析

Table 25. Extraction ratio of plasma cortisol during hemodialysis (Kiil).

				Before	1	2	4	6	8 hours
I 型	2	N.K.	(2)	4.8	5.3	19.5	11.1	—	1.6
			(3)	6.7	1.4	16.3	2.6	—	10.2
			(4)	6.1	—	2.8	15.5	—	20.6
	4	H.Y.	(1)	11.9	6.1	20.9	7.3	—	7.1
	7	S.A.	(2)	9.1	—	22.7	—	5.0	9.8
II 型	9	I.K.	(2)	13.1	—	15.5	9.1	—	2.2
	1	Y.M.	(1)	29.2	18.0	9.1	27.8	—	31.2
			(2)	2.5	12.1	10.3	4.0	—	9.5
	4	H.Y.	(2)	13.9	1.3	1.9	6.9	—	4.7
			(1)	19.1	1.4	3.0	6.1	—	5.7
	5	I.I.	(2)	24.8	—	11.1	1.9	—	30.3
			(1)	4.4	6.8	11.3	49.5	—	28.4
	10	K.M.	(2)	4.0	—	1.5	3.1	—	8.4
			(1)	19.0	4.9	8.0	25.0	—	1.3
	11	N.O.	(2)	2.4	—	4.2	2.5	—	10.5
III 型	2	N.K.	(1)	13.9	6.2	18.6	12.0	—	3.5
	7	S.A.	(1)	13.8	2.3	28.6	5.5	—	11.0
	8	H.Y.	(1)	27.4	12.7	7.2	11.2	15.2	19.6
			(2)	15.4	—	15.7	—	20.4	3.1
	9	I.K.	(1)	23.4	13.8	1.2	15.4	13.8	5.8

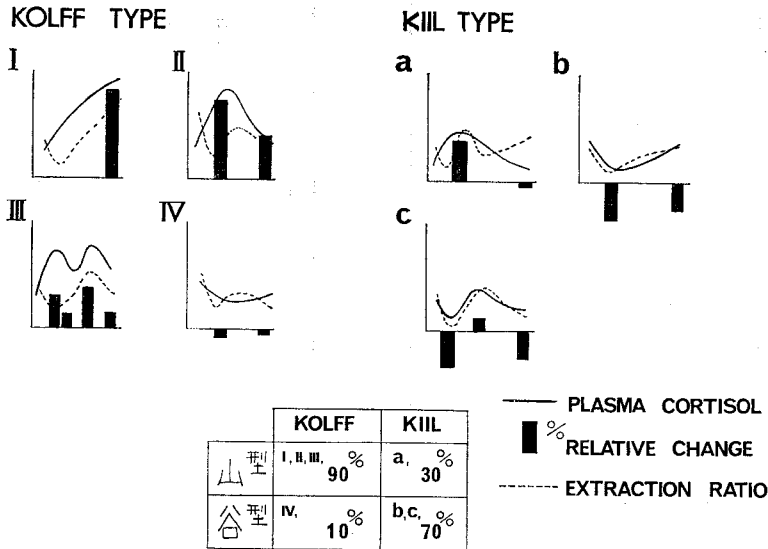


Fig. 36

Table 26. Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) during hemodialysis (Gambro filter).

		Before	1/2	1	2	4	8 hours
2	N.K.	14.5	14.2	16.0	15.8	12.8	12.0
4	H.Y.	9.1	12.6	17.6	13.9	17.0	13.5
5	I.I.	17.8	16.5	17.0	18.2	12.8	11.4
7	S.A.	16.8	17.8	18.0	15.0	—	14.0
10	K.M.	12.6	10.8	8.2	9.2	14.8	10.5
11	N.O.	10.8	11.0	12.0	12.1	10.9	12.8
15	M.Y.	10.1	—	9.9	14.1	12.8	13.3
16	S.Y.	23.9	—	21.8	16.0	16.5	18.0
18	I.A.	10.1	10.5	9.0	9.1	9.3	10.8
19	K.S.	11.0	—	9.9	10.1	12.0	10.6
	Mean (n=10)	13.7	13.3	13.9	13.4	13.2	12.7
	S.D.	4.9	2.4	6.4	3.0	2.2	3.7

開始 1 時間前) に 4 mg (あるいは 8 mg) を投与して, cortisol の negative feedback 状態で Kolff 型 6 時間, Kiil 型 8 時間の血液透析をおこない, 経時的に血中 cortisol を測定した. 対象となったのは安定した慢性血液透析のできている 5 症例を選んだ (Table 29). これらの変化を Fig. 39, 40 に図示した. 点線で dexamethasone 非投与時の変化を書き添えたが, 透析前によく suppress された cortisol レベルは, Kolff 型では 1 時間後から若干上昇傾向をとっている. Kiil 型では透析中もほとんどレベルとしては不変である. しかし, dexamethasone 非投与時のレベルとの比をとると Kolff 型でも Kiil 型人工腎臓でもあまり cortisol レベルとしては変っていないことがわかる.

KOLFF HEMODIALYSIS

chr. Renal Failure

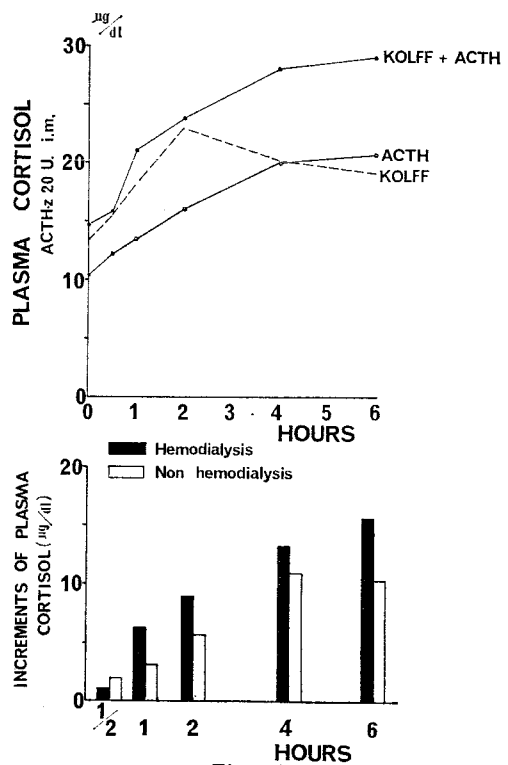


Fig. 37

第3部

1968年4月から1971年3月に至る3年間の慢性血液透析患者の観察をおこなってきたが, 血中 cortisol レ

Table 27

		Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) Kolff hemodialysis+ACTH						Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) ACTH (non-dialyzed)						Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) Kolff hemodialysis (regular)					
		Before	1/2	1	2	4	6 hours	Before	1/2	1	2	4	6 hours	Before	1/2	1	2	4	6 hours
1	Y.M.	12.0	13.0	16.2	22.9	27.5	40.0	6.4	7.5	8.0	9.1	13.7	11.9	12.0	11.8	11.2	18.8	13.9	21.0
2	N.K.	12.9	15.0	23.6	28.2	30.3	23.5	7.3	9.0	10.0	11.5	15.1	19.0	11.5	15.0	21.0	17.2	21.1	15.9
3	N.N.	8.8	10.0	15.9	13.1	16.3	21.9	6.1	9.0	10.0	13.0	20.2	16.0	17.8	20.0	24.2	26.8	27.5	29.8
4	H.Y.	22.5	23.0	25.5	28.3	29.0	28.9	10.2	11.0	12.0	14.8	18.0	19.8	19.6	22.0	26.0	27.4	26.0	22.1
5	I.I.	11.3	12.0	19.6	24.9	39.5	32.2	10.9	11.0	12.0	12.8	19.9	18.5	6.9	12.0	15.6	23.5	15.8	14.0
6	K.O.	19.0	20.0	25.5	24.0	26.0	26.1	15.0	18.0	20.1	26.0	24.2	25.4	16.2	17.0	18.0	21.8	16.2	21.4
7	S.A.	16.9	18.0	20.9	24.9	27.8	30.0	16.5	20.0	22.0	24.8	28.9	33.8	10.8	11.0	11.0	25.5	19.9	9.8
	Mean	14.8	15.9	21.0	23.8	28.1	28.9	10.3	12.2	13.4	16.0	20.0	20.6	13.5	15.5	18.1	23.0	20.1	19.1
	Incre- ments		1.09	6.25	8.98	13.28	15.74		1.87	3.10	5.66	11.08	10.29						

Table 28

		Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) Kiil hemodialysis+ACTH							Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) ACTH (non-dialyzed)							Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) Kiil hemodialysis (regular)						
		Before	1/2	1	2	4	6	8 hours	Before	1/2	1	2	4	6	8 hours	Before	1/2	1	2	4	6	8 hours
1	Y.M.	19.0	18.0	21.0	23.0	30.0	33.0	37.0	6.4	7.0	8.0	9.1	13.7	11.9	18.0	11.0	10.0	7.6	15.2	9.5	10.0	13.4
2	N.K.	11.9	15.0	20.0	22.8	30.1	30.0	30.6	9.2	12.0	15.0	21.9	25.4	22.2	20.0	15.4	16.0	17.8	18.5	14.7	15.2	15.1
3	N.N.	20.5	18.0	21.0	21.0	28.6	30.0	36.0	11.4	13.0	16.0	18.0	21.2	21.7	22.2	18.6	20.0	22.3	13.1	14.5	15.0	17.8
4	H.Y.	14.2	16.7	17.9	22.0	27.5	28.0	28.4	13.0	15.0	20.0	26.0	30.4	29.0	28.6	16.6	16.0	16.6	17.5	17.4	16.0	15.6
6	K.O.	24.0	22.0	26.0	28.0	22.0	24.0	26.0	13.0	13.5	14.0	15.0	20.0	21.0	18.0	14.9	15.0	18.0	21.9	22.9	21.0	21.8
7	S.A.	10.2	14.0	18.0	20.0	19.2	25.0	33.0	10.2	11.0	13.0	14.8	18.0	20.0	23.0	11.5	12.0	13.8	18.5	19.2	18.0	16.4
	Mean	16.6	17.3	20.7	22.8	26.2	28.3	31.8	9.0	11.9	14.3	17.5	21.5	21.0	21.6	14.7	14.8	16.0	17.5	16.4	15.9	16.7
	Incre- ments		0.57	3.55	6.17	9.60	11.7	15.2		1.40	3.80	6.93	10.90	10.43	11.27							

Table 29

		Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) Kolff hemodialysis+dexamethasone (2 mg, 4 mg)							Plasma cortisol Kolff hemodialysis+dexamethasone (4 mg, 8 mg)						
		Before 1	Before 2	1/2	1	2	4	6 hours	Before 1	Before 2	1/2	1	2	4	6 hours
1	Y.M.	10.0	10.5	13.0	15.0	14.0	16.0	20.0	6.3	6.0	6.5	8.0	13.0	14.0	12.0
2	N.K.	4.8	3.9	4.2	8.9	12.5	12.2	12.0	2.8	2.5	4.0	5.9	7.0	7.2	5.5
3	N.N.	7.0	9.0	11.0	11.0	14.0	13.0	11.0	8.2	7.2	7.1	9.6	12.2	14.8	13.0
4	H.Y.	8.2	7.2	7.1	8.6	13.2	14.8	13.0	3.1	4.2	3.1	6.9	8.9	9.0	8.2
6	K.O.	4.5	6.0	7.0	6.0	7.5	6.0	4.7	3.4	4.0	5.0	9.5	14.8	15.2	14.0
	Mean	6.90	7.32	8.46	9.90	12.24	12.40	12.14	4.76	4.78	5.14	7.98	11.18	12.04	10.54

		Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) Kiil hemodialysis+dexamethasone (2 mg, 4 mg)								Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) Kiil hemodialysis+dexamethasone (4 mg, 8 mg)							
		Before 1	Before 2	1/2	1	2	4	6	8	Before 1	Before 2	1/2	1	2	4	6	8
1	Y.M.	7.0	5.3	5.3	9.3	12.4	11.0	12.0	11.5	4.0	5.0	7.0	3.5	3.0	3.5	2.0	1.0
2	N.K.	3.5	4.0	3.5	5.0	4.0	6.0	7.0	8.0	8.6	6.4	5.0	4.8	5.8	5.5	3.9	4.8
3	N.N.	1.4	2.0	1.0	0.8	0	5.1	9.3	4.8	4.5	5.1	7.2	4.0	3.8	4.2	4.0	3.0
4	H.Y.	6.0	5.0	2.0	3.0	2.5	2.0	2.1	2.0	3.0	2.8	2.0	3.0	2.5	1.0	1.8	2.0
6	K.O.	0.9	0.9	1.1	0	6.5	0.5	2.5	6.8	1.5	1.2	1.3	2.0	1.5	1.2	1.5	1.1
12	T.Y.	14.0	12.0	12.0	12.0	10.0	9.0	—	9.0	5.9	4.8	5.0	4.1	4.0	4.1	5.5	2.0
	Mean	5.46	4.86	4.15	5.01	5.90	5.60	6.58	7.01	4.58	4.22	4.58	3.55	3.43	3.25	3.10	3.15

KIIL HEMODIALYSIS

chr. Renal Failure

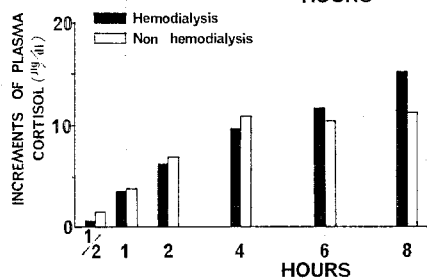
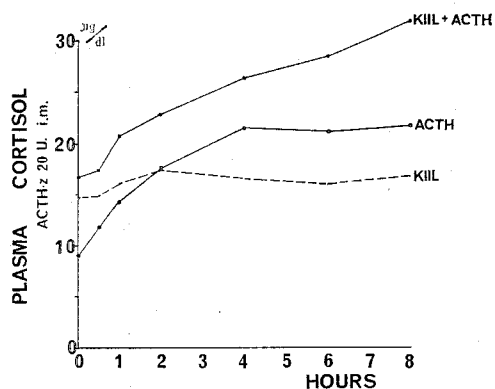


Fig. 38

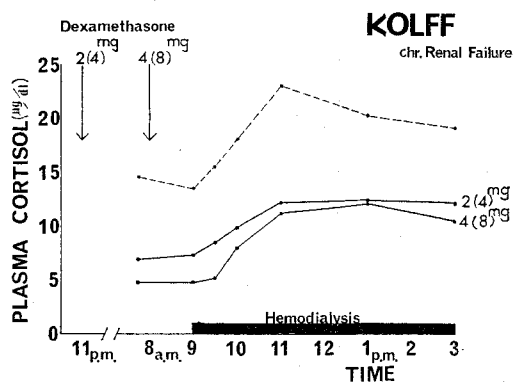


Fig. 39

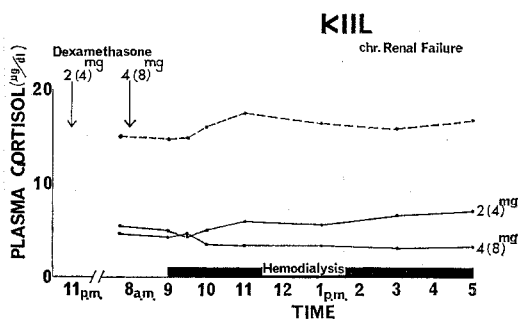


Fig. 40

Table 30. Regular hemodialysis (May, 1968~Oct., 1971).

	Case	Age	Sex	Duration of dialysis (years)	Frequency of dialysis per week (times)	Urine volume (ml)	BUN (mg/dl)	Ht (%)	Plasma cortisol ($\mu\text{g/dl}$)
2	N.K.	31	M	3.5	3	0	90	16	12.5
3	N.N.	54	M	3.3	1	1500	75	18	10.8
4	H.Y.	32	M	3.2	3	0	70	22	11.5
5	I.I.	30	M	3.0	3	0	90	19	9.5
7	S.A.	33	M	3.3	3	0	74	16	11.0
11	N.O.	59	M	3.0	1	1200	78	20	13.1
15	M.Y.	33	M	2.7	3	0	75	16	10.8
16	S.Y.	30	M	2.5	3	0	74	19	9.1
18	I.A.	45	M	2.0	3	200	84	16	14.0
19	K.S.	54	M	2.0	3	0	70	26	12.2
Mean ($n=10$)							78.6	18.8	11.5
S.D.							6.9	3.1	1.5
Control ($n=20$)							14.0	44.5	14.3
S.D.							7.0	2.8	2.3
							($P<0.001$)	($P<0.001$)	($P<0.05$)

ベルは血液透析中の変化にしる、日内変動にしる、各症例によってその観察の時点で異なってきた。1971年10月の時点で Table 30 のごとく過去2年以上にわたって透析をおこなってきた比較的生化学所見の安定している10症例について、血中 cortisol 値や透析日と非透析日の cortisol 日内変動をしらべ、ACTH 刺激試験や dexamethasone 抑制試験をおこなった。

血中 cortisol レベルは正常よりやや低目であった。cortisol の日内変動については透析前日には午前、午後9時の %RC は -29.2% と正常の半分ぐらいの低い変化であるが、透析日には透析中の cortisol レベルが若干上昇するため、透析前日の値と比べて、夕方から午後9時にかけてすこし低下するといっても、朝夕でみると日差がさらに少なくなっていて、%RC で -9.6% である (Table 31, Fig. 42)。

従来、これら透析患者におこなってきた ACTH 試験は ACTH-Z の筋注法によってきたが、ACTH の体内での非活性化の問題から投与経路として直接血中投与のできる静注法が副腎皮質への外因性 ACTH の刺激として好ましいと考えられる。そこで、合成 ACTH である α^1-24 ACTH (0.25 mg) を静脈的に投与した rapid ACTH test⁸⁾ をおこなった。Table 32 には10症例の透析日、非透析日の60分、120分の成績をかかげた。正常者の対照に比べて、Kiil 型人工腎臓による透析日も非透析日も rapid ACTH test には正常に反応しているといえる (Fig. 42)。

また、dexamethasone 抑制の条件下で通常の血液透析をおこなった。透析前日午前11時に dexamethasone 2 mg、透析当日午前8時に 2 mg 投与した。1例(S.Y.)を除く各症例では透析前には血中 cortisol

Table 31. Diurnal variation of plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ml}$).

		Non-dialyzed						During dialysis					
		9a.m.	12a.m.	3p.m.	6p.m.	9p.m.	9a.m.~9p.m. %RC	9a.m.	12a.m.	3p.m.	6p.m.	9p.m.	9a.m.~9p.m. %RC
2	N.K.	12.9	10.3	10.5	9.2	8.2	-44.5	8.1	16.8	14.0	10.3	10.0	+20.9
3	N.N.	10.5	10.0	11.0	9.5	9.6	-9.0	9.9	11.5	12.0	10.8	10.0	+1.0
4	H.Y.	13.1	12.0	10.5	8.8	10.5	-20.3	12.5	18.5	16.5	14.0	12.2	-2.4
5	I.I.	12.0	11.0	11.5	11.5	9.5	-23.3	10.5	11.5	10.5	10.8	9.8	-6.9
7	S.A.	12.7	11.0	11.5	8.9	6.1	-70.2	9.8	8.0	14.0	15.1	8.0	-20.2
11	N.O.	12.8	10.0	11.0	8.0	11.1	-14.2	11.6	14.0	13.0	8.9	9.1	-1.0
15	M.Y.	12.8	10.5	11.5	9.8	9.5	-29.6	10.5	13.8	15.0	11.5	10.8	+22.8
16	S.Y.	10.8	9.9	9.8	9.5	8.8	-20.4	13.8	19.8	14.5	12.8	10.6	-26.2
18	I.A.	16.2	14.7	11.8	15.1	11.2	-36.5	14.2	17.0	13.5	13.0	12.0	-16.8
19	K.S.	11.5	11.0	10.5	8.9	6.1	-24.4	14.1	15.1	15.0	16.9	11.1	-23.8
	Mean (n=10)	12.4	11.0	10.8	10.3	9.4	-29.2	11.5	14.6	14.1	12.4	10.4	-9.6
	S.D.	1.5	1.4	1.4	2.1	1.6		1.9	3.2	2.2	2.3	1.2	

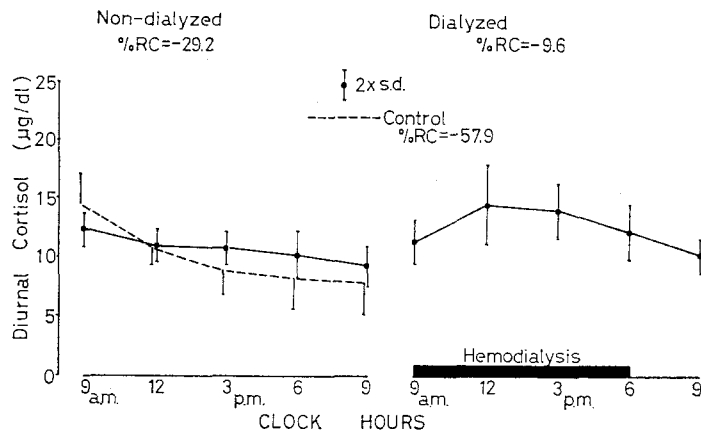


Fig. 41

Table 32. α^{1-24} ACTH test. Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$).

		Non-dialyzed			During dialysis		
		Before	1	hours 2	Before	1	hours 2
2	N.K.	18.1	28.1	33.7	10.9	15.9	19.2
3	N.N.	12.5	20.5	21.2	5.0	14.1	14.8
4	H.Y.	21.0	23.6	26.8	14.2	22.0	23.5
5	I.I.	6.5	13.4	11.0	12.0	24.0	24.3
7	S.A.	11.2	22.1	25.8	6.2	20.0	16.4
11	N.O.	11.2	20.2	21.0	10.8	16.8	20.0
15	M.Y.	11.9	15.9	18.1	12.5	32.6	20.9
16	S.Y.	20.6	27.7	28.9	15.8	23.0	24.8
18	I.A.	16.9	19.9	22.1	8.5	24.2	26.1
19	K.S.	14.3	31.0	28.8	12.1	24.5	24.0
Mean (n=10)		14.4	23.2	23.7	11.8	21.7	21.4
S.D.		4.8	4.6	5.0	5.2	4.8	4.9
Control (n=10)		11.7	22.4	23.9			
S.D.		4.1	5.8	4.8			

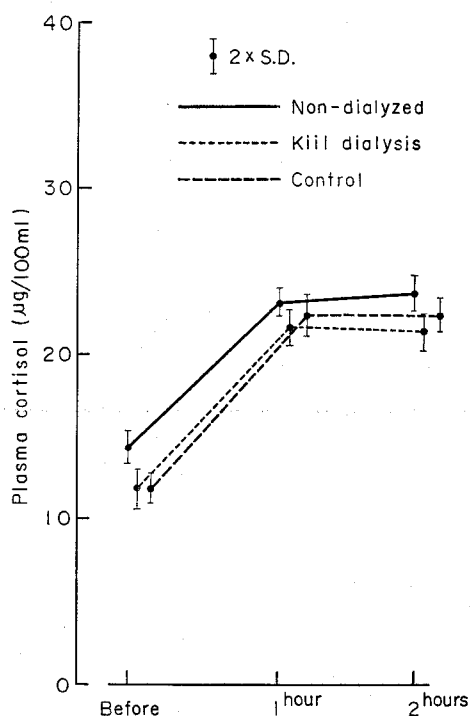


Fig. 42

は $5\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 以下によく抑制されており, Kiil dialyzer による 8 時間透析中もだいたい抑制されたレベルは変っていない (Table 33, Fig. 43).

Table 33. Dexamethasone suppression (2 mg, 2 mg). Plasma cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$).

		During hemodialysis					
		Before 1	Before 2	1	2	4	8 hours
2	N.K.	3.9	4.7	3.9	3.5	5.3	4.0
3	N.N.	3.2	3.9	4.2	4.5	3.5	3.8
4	H.Y.	3.5	1.2	1.7	2.0	1.3	3.0
5	I.I.	5.0	4.1	3.8	4.5	3.1	5.8
7	S.A.	4.6	5.8	5.2	5.4	5.0	5.1
11	N.O.	2.9	2.9	3.1	3.0	3.2	2.9
15	M.Y.	3.9	4.2	4.1	4.2	4.0	4.3
16	S.Y.	11.0	12.2	17.1	11.5	13.8	7.0
18	I.A.	4.8	5.2	4.8	4.3	4.2	3.8
19	K.S.	3.5	5.2	3.9	3.6	3.7	3.9
Mean (n=10)		4.6	4.9	5.2	4.7	4.7	4.3
S.D.		1.2	1.4	1.5	1.3	1.6	1.0

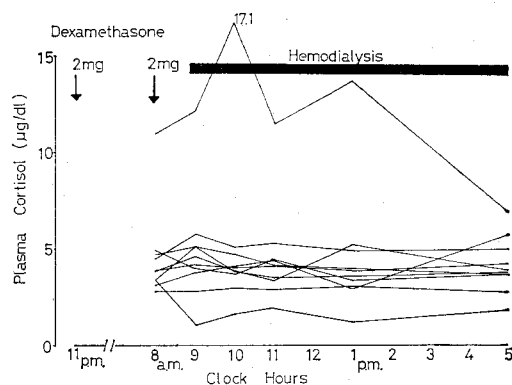


Fig. 43

6. 考 按

(1) 腎機能低下時の副腎皮質機能についての一般的な事から

腎機能低下時の副腎皮質機能について考えるとき, 一般的にいて, 各種腎疾患時, ステロイド治療中のネフローゼ型腎炎をのぞいては, 副腎皮質機能が問題とされることはあまりなく, 著明な機能亢進や機能低下が臨床上出現することはまれである。

臨床的に副腎皮質機能をうかがうばあい, 尿中へのステロイド排泄を指標にすることが多いが, 腎疾患においては腎機能の評価がいっしょに必ずなされなければならない。

従来から腎機能の低下に伴って尿中ステロイド排泄の低下がいわれており, glucocorticoid をとりあげても 17OHCS として尿中排泄量は その腎機能と関係が

あることが示されてきた⁹⁻¹³⁾。

Englert ら (1958)¹⁴⁾も尿中 total 17OHCS とクレアチニン・クリアランスとは密接な関係があることを示し、クレアチニン・クリアランスが低下するにつれて、17OHCS 値も低下しており、 $r=0.82$ の正の相関関係が示されている。著者も Fig. 1 に示したごとく腎機能が極度に低下して血液透析を必要とするていどの腎疾患症例においても、17OHCS 排泄量も低値を示したが、クレアチニン・クリアランスとの間に同様の相関関係を認めた。すでに慢性血液透析患者の腎機能については、残存せる腎機能と尿毒症と透析回数の三者間にあるていどのバランスが保たれていることを述べたが¹⁵⁾、ホルモン排泄においても腎機能が関係し、少なくとも 1,000 ml/day 以上の尿量があれば、単位ネフロンあたりの 17OHCS 排泄量は正常といわねばならない。

このように腎機能の低下がある場合、尿中 17OHCS 値の低下があるといっても、副腎皮質機能の低下があるとはいえない。したがって尿中代謝物の排泄態度から、その副腎皮質機能をうかがうことはむずかしいわけで、GLC による尿中 17OHCS、17KS 分画の同時測定による各分画の定性、半定量についても、17OHCS の THE、THF が血液透析日には若干増加しているといっても、この値じしんがどれだけ意味があるか疑問である。いずれにしろ腎機能低下時にはステロイドの尿中排泄値は低く、尿中 17OHCS をもって副腎皮質機能を知るめやすにすることはできない。

しかし、glucocorticoids を血中レベルで測定できるようになり、文献上腎機能低下時の血中 17OHCS、11-OHCS を測定した報告に接する^{14,16-19)}。

(2) 慢性腎不全時の血中 cortisol レベルについて

血中 17OHCS としては、free 型と conjugate 型に分けて測定され、Englert ら¹⁴⁾、Pekkarinen ら¹⁶⁾、Kasanen ら¹⁷⁾は、8 a.m. の free-17OHCS は腎機能低下時には、ほとんど正常、conj. 17OHCS は増加していると述べている。Blair ら¹⁸⁾は free、conj. 型ともほぼ正常範囲で conj. 型はどちらかというと正常上限にあるという。著者は血中 17OHCS、11OHCS のなかでも、血中 glucocorticoids として大部分を占める cortisol と同時に corticosterone を測定したが、corticosterone の変化が少ないので、主として cortisol について論じた。

著者の測定した cortisol は血中の free 型で active form である。血中 cortisol レベルは慢性腎不全患者では正常より有意に低値とはいえないが、多くの症例

で正常の下限かやや正常より低値を示していた。また、透析を開始するまえに自験例でのこれら cortisol レベルは尿毒症症状を示す生化学所見や、クレアチニン・クリアランスとの間にとくに関係は見いだせなかった。

文献的には、慢性腎不全では血中 free 17OHCS レベルはほぼ正常との報告^{14,18)}があるが、他方、血中 conj. OHCS については、Englert ら¹⁴⁾は増加すると述べ、同時に尿中 17OHCS の減少をみている。血中 conj. 17OHCS はクレアチニン・クリアランスや尿中 17OHCS とは負の相関関係がみられ、クレアチニン・クリアランスと尿中 17OHCS とはたがいに正の相関があるところから、障害腎からの conj. 型 17OHCS を排泄する能力の低下にその原因を求めている。

このように、conj. 17OHCS の排泄はクレアチニン・クリアランスとの関係からも、主として糸球体濾過の経路の障害が考えられ、腎機能の低下に伴って、糸球体濾過が低下し、当然血中において conj. 17OHCS は蓄積してくることは考えられる^{11,14,20,21,22)}。他方、free 17OHCS の腎での処理はタンパク非結合部分の糸球体濾過とそれに続く尿細管性の再吸収からなるといわれている^{13,18,23-26)}。また conj. 17OHCS のタンパク非結合部分も濾過されることから、必然的に conj. 型についても尿細管での再吸収の可能性がある^{13,23-25)}。

また、ある条件下では尿細管性の分泌の可能性を示唆する人^{26,27)}もある。

Blain ら¹⁸⁾は慢性腎不全症例で、血中 17OHCS の free 型、conj. 型がほぼ正常範囲にとどまったことを述べているが、この説明としては、一つは腎内における代謝排泄のメカニズムからつぎの 3 項目が考えられている。

(i) 血漿中の cortisol fraction のうちタンパクと結合するしかたが腎不全では減少し、濾過部分が増加する。したがって 17OHCS として血中に蓄積されることは少ない。

(ii) 濾過された 17OHCS の尿細管での再吸収されるていどが少なくなり、excretion fraction が増加する。

(iii) 尿細管からの分泌がおこり、濾過量の減少に比べて相対的に分泌量が大きくなる可能性をあげている。

また別の考え方として、尿毒症時の腎外性の corticosteroids の代謝からつぎのようなことも考えられる。

(i) 尿毒症そのもので 17OHCS の分泌速度が減

少するか、あるいは一時期には一過性に腎機能の低下から血中の free fraction が増加し、このため negative feedback がかかって ACTH 分泌の抑制がかかり、cortisol の分泌も抑えられる。

(ii) 腎不全時に肝における free fraction の処理能力の低下から conj. 型の生成も減少し、したがって 17OHCS 分泌速度としても減少してくる。

しかし、Englert ら¹⁴⁾は、腎機能低下時に free cortisol を投与して血中の free, conj. 型の生成をみたところ、血中の conj. 17OHCS の上昇のていどや上昇の期間は GFR の減少に比例していて、腎機能低下にもかかわらず conj. 17OHCS の生成はあまり障害されていないし、少なくとも conj. 17OHCS の生成過程には腎の関与するところは少ないと述べている。このように腎機能低下時の cortisol 体内代謝のメカニズムを知る手がかりのひとつとして、外因性に cortisol を投与してその血中レベルの変化をみたり、減衰曲線の解析がなされてきた。

さきにのべた Englert ら¹⁴⁾は cortisol 投与実験で free 17OHCS, conj. 17OHCS とともに血中からの除去が遅れることをのべている。Raith ら (1967)²⁸⁾は ¹⁴C-cortisol を両腎摘除者に投与してその血中減衰曲線をみたところ、正常者と同じ曲線をえがき、15~30分で平衡に達し、T_{1/2} は72~90分であった。いっぽう、conj. 型としては腎摘者においてその血中からの減衰率はゆるやかで、T_{1/2} は正常者の3時間に比して、24時間以上に延長していることを示した。これからも腎は free cortisol の除去には影響を与えないといえそうである。興味ぶかい事がらとして、cortisol metabolism の分泌・排泄の経路として尿中以外に肝から腸へ胆汁とともに排泄され、その一部は再吸収される可能性が指摘された²⁸⁻³¹⁾。Raith ら²⁸⁾の実験からも腎摘者においては外因性に投与された cortisol の大部分は代謝された形で便中へ排泄されることが示されている。

著者も、1日尿量が0で慢性血液透析患者に cortisol を静脈内へ1回投与したところ、30~60分でピークに達し、T_{1/2} は300分であることを示し、正常者と大差ない減衰曲線がえられた。

このように、腎機能低下者においては外因性 cortisol の血中除去については、free 型はほぼ正常に近い形でなされるようであるが、conj. 型の血中除去は遅れるようである。しかし、内因性の cortisol の血中除去、つまり代謝については、血中 free 17OHCS はほぼ正常レベルで、血中 conj. 17OHCS は若干増加していることが多いという報告から free 型から conj. 型

への移行はほぼ正常で、conj. 型の排泄が遅れることによって血中 conj. 型の“たまり”が生ずるものと推測されるがこの点についてはもういちど後述する。

以上のごとく glucocorticoids の排泄については尿中 17OHCS (free 型, conj. 型)としての経路が存在し、その排泄量は腎機能障害のていどに一致しているが、腎機能がきわめて低下した腎不全末期症例では、その副腎皮質機能をその尿中 17OHCS 排泄量の大小からはうかがうことはできないし、さらに腎機能障害のていどが大きくなり、無尿になると腎摘者の cortisol 投与実験からもわかるように腸管系への排泄経路の存在を考えねばならない。

また、glucocorticoids の血中レベルについては、17OHCS の conj. 型は腎クリアランスの低下の概念から血中蓄積が報告されていることが多いが、free 型については正常との報告が圧倒的である。cortisol 本来の active な働きは free 型にあり、少なくともこの free 型については増減が著明でないゆえに血中レベルだけをとりあげて慢性腎不全患者の副腎皮質機能を評価するばあい正常といわざるをえない。

本論文では慢性腎不全患者を対象としたが、血液透析という治療手段が加わっており、週に2~3回という割合で年余にわたって反復されてきたという条件から、同じ慢性尿毒症といっても人工的な操作がたえず加えられていることを考えるとすでに述べてきた Englert ら¹⁴⁾、Blair ら¹⁸⁾の対象とした症例とは同じ評価を与えることはできないと思われる。

また、従来から血中 cortisol レベルには日内変動が存在することがいわれ、この日内リズムをとりあげることによって安静状態での副腎皮質機能をさらに上位中枢を含めた間脳、下垂体副腎皮質系として把握することができると思われるし、外因性 ACTH による刺激試験や dexamethasone 抑制試験による成績もあわせて副腎皮質機能の判定に役だつものと考えられる。

(3) 慢性血液透析患者の副腎皮質機能について

今まで文献的に長期血液透析患者の副腎皮質機能をとりあげたものには接しないように思えるが、前項で考察した事がらをふまえて慢性血液透析患者の副腎皮質機能を、血液透析じしんの副腎皮質機能へおよぼす影響と血液透析を反復した結果、形づくられる非透析時における副腎皮質機能像の2項目に分けてすこし考えてみたい。

(i) cortisol の透析膜の透過性について

血液透析施行時には、室素代謝産物の透析を主目的とするが、同時に非室素物質の透析の可能性が問題と

なる。タンパク質としては現在使用している cuprophane 膜で透析されないが、遊離アミノ酸のうちでも小分子のものは透析される。cortisol も free 型であれば分子量が 410 ぐらいであり、じゅうぶんに透析可能と考えられるし、またその分子直径は約 6 Å であるのにたいして、膜の pore の大きさは平均約 30 Å のゆえに cortisol は膜を自由に通過しうるもののように思える。

Deck (1967)¹⁹⁾ は、*in vitro* で閉鎖血液回路で透析すると、循環血中の cortisol は低下することをみており、Pavone-Macaluso ら (1964)³²⁾ はイヌを使った parabiosis の実験で一侧から他側へ cortisol が高率に移行することを示しており、さらに、透析液中に尿中に排泄されるべき corticosteroids がみつかったといら報告³³⁾にも接する。また、¹⁴C-cortisol の透析実験で cortisol の移行は比較的早くおこるといっている人^{28,34,35)} もいる。

しかし、著者のおこなった二つの簡単な実験ではかなりの cortisol 濃度（正常の 3～4 倍）の勾配が透析膜を介してつくられないと cortisol の膜を介する遊出はおこりえないことをみだし、Raith ら²⁸⁾ の腎摘症例における実験で投与された ¹⁴C-cortisol はその代謝物の一部が透析されるにすぎないことが示されている。

したがって cortisol の膜を介する移動には cortisol の分子の大きさと膜孔との間に成立する純粋に物理学的な性質のみが関係しているのではなく、cortisol 分子と膜面に働く化学的な性質によってもその透析態度が左右されるのではないかと推測される。

また、free 型 cortisol はタンパクとの結合度が conj. 型に比べて大きいことを Brown ら (1954)³⁶⁾ が指摘し、いっぽう glucuronide 型は Sandberg & Slaunwhite (1959)³⁷⁾ によると、血中 17OHCS として free 型よりも transcortin との親和性が少ないといわれており、glucuronide 型は free 型よりも透析されやすいと考えられる。

in vivo では cortisol の負荷試験をおこなってその血中からの減少度をみている実験^{14,28)}についてはすでにふれたが、著者も、生化学的に安定している無尿の 5 症例をえらび cortisol 25 mg を二層標準型 Kiil dialyzer に負荷して、dialyzer の前後の血液回路における cortisol 濃度をしらべた。15分後に血中濃度はピークに達し、正常の 4～5 倍の値に達し、以後経時的にきれいな減衰曲線をえがいて血中レベルは低下するが、300 分たってもまだもとのレベルにもどっていないことがわかった。なお、これら 5 症例の非透析時の cortisol 負荷による cortisol レベルは 15分～30分にかけて少々遅れてピークに達し、300 分まで同様の減

衰曲線を描いて低下していることがわかった。また、大量の cortisol 負荷に対して生体側では当然 feedback メカニズムが働くものだから、あらかじめ dexamethasone を投与して negative feedback 下において、さきと同様 cortisol を負荷すると dexamethasone 非投与時に比べてピークレベルが 20 µg/dl ほど低いのが 300 分まではほぼ同じきれいな血中減衰曲線がえられた。このように内因性の cortisol の反応をおさえておいて投与された cortisol はけっして 1 回の dialyzer の通過で透析されるものではなく、これらの 3 種類の負荷曲線を比較しても、free cortisol レベルの減少には透析そのものはあまり影響していないのではないかと考えられる。透析時、非透析時をとわず cortisol レベルは徐々に減少していくのは透析時にはいくぶん膜から失われる部分もあるだろうが、体内で free 型から conj. 型への移行が透析とは関係なく大量の負荷時にもほぼ正常におこなわれる結果、血中 cortisol レベルとしては減少していくものと考えられる。しかし、透析時には非透析時に比べて 15分～30分のピーク時間から 120 分ぐらいまでの血中の減少度が大きいことがその血中レベルからうかがえるが、これには血中 conj. 型の除去に透析がいくぶん影響しているかもしれないが、むしろ後述するように透析時の MCR が若干増加することに関係していると考えたい。

もっとも内因性 cortisol と外因性 cortisol の間には、透析のされかたに相違があるかもしれない。

(ii) 血液透析時の血中 cortisol レベルの変化について

血液透析が血中 cortisol レベルにおよぼす影響を考えると、いろいろな因子が考えられるが Kolff 型人工腎臓のばあい、Table 34 のごときものがあげられる。透析膜を介する cortisol の喪失はあまり考えなくてもよいが、血液透析じたいが一種の対外循環としての特徴をもち、透析による水分の除去や血圧の変動などが、血中 cortisol レベルを左右する要因となるものと思われる。また、透析装置のちがいは血中 cortisol の変化については今まで報告をみていないようである。Kolff 型 (Travenol twin coil) と Kiil 型 (standard Kiil) を比較してみると、体外循環としての要因が強い Kolff 型では透析 2～3 時間目に血中レベルが上昇し、Kiil 型では同時刻にはむしろ低下することのほうが多かった。Kolff 型では priming blood (新鮮血、保存血) や blood pump の使用などが循環系に強く働くものと考えられ、また、同一時間内における水分除去量は Kolff 型のほうが大きいことも特徴的であろう。

さらに、Kolff 型と Kiil 型での透析中の cortisol

Table 34

1. Permeability through Twin Coil Membrane
2. Change of Circulatory Blood Volume due to Extracorporeal Circulation
 - Surgical Shock
 - Effect of Priming Coil Blood in The Beginning of Hemodialysis
 - Imbalance between Inflow-tract & Outflow-tract
 - Removal of Body Water
3. Biochemical Change during Hemodialysis
 - NPN & Other N-substances
 - Electrolytes ; Plasma Na, Intracellular Na, K
 - Acid Base Balance
 - Aldosterone, ADH, Corticoids
4. General Condition
 - Fever
 - Heart Failure caused by Extracorporeal Circulation
5. Others

の反応のしかたのちがいを ACTH による刺激試験と dexamethasone による抑制試験とをおこなってしらべてみた。

Kolff 型で ACTH を投与してみると、0～2時間まではまだ ACTH の影響が現われていない。ACTH 非投与時の透析で血中レベルの低下してくる2時間以降に一致して ACTH 効果がでてきている。

いっぽう、Kiil 型で ACTH 投与時には、透析開始後から ACTH の効果がでてきており、ACTH 非投与時のレベルに比較して明らかに高値で、持続して増加している。

さらに、cortisol の増加量から ACTH の透析時、非透析時の効果を比較すると、血中レベルは Kolff 型では1時間以後終了時まで透析時のほうが上まわっており、Kiil 型では透析後4時間までは透析時、非透析時で有意差なく、6時間以降後半に透析時の増加量が上まわっていることがわかる。このことから、Kolff 型では1～2時間には外因性 ACTH の反応がかくされてしまうほど透析の影響による内因性 ACTH の反応のほうが大なることがわかる。いっぽう、Kiil 型では透析中でも外因性の ACTH の影響が最初から出てきているが、cortisol の増加量からは、透析時と非透析時でも ACTH の効果としては同じいものであることがわかる。

つぎに、dexamethasone 抑制試験をおこなって血中レベルを下げて negative feedback 下で透析をおこなうと Kolff 型では透析中は若干血中レベルが増加しているが、非抑制下での透析レベルと比較してみると抑制下といっても非抑制下と同じような血中レベルの変化を示していたことになり、Kolff 型では透析中の血中レベルは dexamethasone では完全には抑えられないことを示すもので、Kolff 型での透析時には何

か stress 的な機構が働くと考えられる。他方、Kiil 型では透析中も dexamethasone で抑制可能な副腎皮質機能状態を示しているのであろう。

しかし、Deck ら (1968)³⁹⁾は Kolff 型で dexamethasone を投与して透析しているが、そのときの血中レベルはよく抑制されているようである。Estep ら³⁹⁾のいう手術という stress 下において cortisol の増加は dexamethasone によって抑制されないという説に反するもので、この点血液透析は手術と同じような stressor としての役割をはたしていないのかもしれない。

以上のごとく、透析早期には Kolff 型と Kiil 型で比較されえたが、同一患者でも1年以上、2年、3年と長期にわたって Kiil 型で血液透析をおこなってくると、透析ごとに血中レベルは異なるが、平均すると血中レベルとしては透析ごとに上昇するタイプ“山型”が増加してくる印象を受ける。1971年3月と10月の時点で、透析日と非透析日の血中レベルの変化がそうであった。また、同じ Kiil 型でも standard Kiil と Gambro filter とを比べると、後者ではあまり血中レベルの変化はみられなかった。これは Gambro のほうが若干 priming volume も少なく、かつ多層(11層)で陰圧下での水分除去量も standard Kiil よりは若干少なく、緩徐に除去がおこなわれ、循環血液量にたいする影響もいくぶん少ないのではないかと考えられる⁴⁰⁾。

さて、自験例について透析時の血中 cortisol レベルに検討を加えたが、今までに透析時の変化については若干の報告がある。

Mahe ら (1964)⁴¹⁾は、Kolff twin coil の6～10時間透析で血中レベルが上昇すると述べ ultrafiltration による体液の減少が副腎への刺激となるからであ

ると説明している。

Smith (1965)⁴²⁾ も Kolff twin coil では血液透析じたいが stressor として働き、副腎を刺激して cortisol レベルを上昇させると述べ、血漿中から unbound free cortisol が少量透析されることも cortisol 分泌を高めることになるともいっている。

Deck (1967)¹⁹⁾ は、Kolff twin coil で血中 11OHCS として cortisol ならびに corticosterone を測定し、透析後 30分～1時間にかけては血中 11OHCS は低下し、2時間目には透析前より増加し、透析終了時には約2倍近い高値をとり、終了後2時間以内にもとのレベルへ低下する波状をえがくことをみており、さらに Deck ら (1968)³⁸⁾ は10時間透析で、開始後血中レベルは低下して1時間以後ふたたび上昇し、以後低下と上昇の振幅 (oscillation) をくりかえし、この11OHCS レベルの振幅は副腎への間欠的な刺激が 11OHCS 分泌の高低を形成するものかもしれないと述べている。

Knapp ら (1970)⁴³⁾ は Kolff twin coil の8時間透析で、初期には低下し、ついで feedback メカニズムが働いて ACTH 刺激で cortisol は増加する。そのほか ultrafiltration により水分が除去され、体重が減少し、この刺激を副腎が受けるとということも考えられると述べている。

以上の報告では、いずれも Kolff 型による慢性血液透析において、透析時血中 cortisol レベルは上昇するという結果が多いようであるが、透析の対象となった症例の臨床経過や生化学所見などの詳細は不明であり、1回の測定結果のようである。また、Kiil 型での血中レベルの報告はないようである。

今までに急性腎不全や腎摘者を含めて血液透析時の血中 free corticoids レベルの変化をまとめてみるとつぎようになる。

① free corticosteroids が増加する

……Maher ら (1964)⁴¹⁾, Smith (1965)⁴²⁾

② free corticosteroids は不変

……Blair ら (1961)¹⁸⁾

③ free corticosteroids は減少もするし、増加もする

……Burghele ら (1963)⁴⁴⁾, Thölen (1966)⁵⁴⁾, Deck (1967)¹⁹⁾

④ free corticosteroids は減少する

……Blair ら (1961)¹⁸⁾, Raith ら (1967)²³⁾

⑤ free corticosteroids はどちらかといえば減少することが多い

……Burghele ら (1963)⁴⁴⁾, Thölen (1966)⁴⁵⁾

⑥ 著者は free corticosteroids は人工腎臓の機種によりその血中レベルは異なることをのべた。すなわち、慢性血液透析患者において、透析開始後6ヵ月ごろま

での検査では、Kolff twin coil では2～3時間目に増加する“山型”を、standard Kiil では2～3時間に少し減少する“谷型”を示すことが多く、Gambro filter では血中レベルは不変であった。さらに同じ standard Kiil を使って長期にわたる慢性血液透析中にはほぼ血中レベルが安定し、あまり変化しないか、2～3時間目に血中レベルがやや増加するタイプ (“山型”) が多くなってきた。

つぎに、血液透析施行時に透析槽の前後の血液回路から採血して、cortisol 値を測定し、1回透析槽を通過するときの cortisol の抜け方を cortisol の除去率 (extraction ratio) として算出した。

Kolff 型では4型に分けられた血中レベルで若干除去率は異なるが、いずれの型でも透析1時間目が最低となるのが特徴で、平均7.8%である。第1型をのぞいて、2時間、4時間目にかけてやや増加の傾向を示すが、6時間にはふたたび低下する。第1型のごとく、透析中血中レベルが増加しつづけるタイプでは、除去率は後半になっても低下しない。

Kiil 型でも分類された3型についていえることは1時間、2時間目が除去率が最低となり、平均5.3%である。血中レベルが“山型”を示すものは Kolff 型、Kiil 型をとわず、1時間目が最低、2時間が最高となる。

Maher ら⁴¹⁾ は cortisol の除去率は血中レベルが高くては低くてもきわめて少ないものであると述べているが、どちらかといえば血中レベルの高いほうがやや大きいようである。自験例では①血中レベルのいちばん変動のはげしい1～2時間にやや先行するが、一致して除去率は最低となっており、② Kolff 型の第1型の持続増加型の6時間目、Kolff 型、Kiil 型の山型の2時間目、Kolff 型、Kiil 型の2峰性タイプの4時間目、Kiil 型の谷型の8時間目とそれぞれ血中レベルが最高になる時点に一致して、除去率もいちばん大きくなることが観察された。このように高い血中レベルに一致して除去率が大きくなるのは、透析膜をはさんでつくられる cortisol の濃度勾配が大きいものだから、1回、透析槽を通過するときに透析される free 型も多くなるものと考えられる。しかし、透析開始後 Fig. 44 にみるごとき、1時間付近で除去率が最低となる理由は不明であるが、透析初期で、まだ透析の影響が現われていない普通の血中レベルでは、ほとんど cortisol は除去されないことを示しているのかもしれない。

(iii) 非透析時における副腎皮質機能について

一種の stress 的な要因の加わる血液透析当日以外の非透析日におけるこれら慢性腎不全患者の副腎皮質

EXTRACTION RATIO DURING HEMODIALYSIS IN CHRONIC RENAL FAILURE

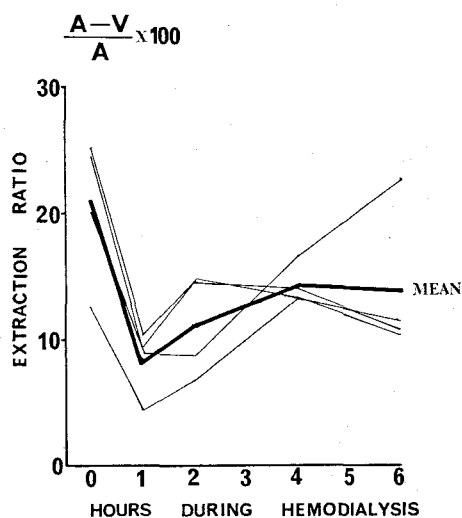


Fig. 44

機能を知る1つのめやすとして、血中 cortisol の日内変動をみることによって安静時の間脳、下垂体の上位中枢を含めた副腎皮質機能を知ることができると思われる。

第1編²⁾で急性腎不全患者の cortisol の日内変動の項でも述べたごとく、正常人では血中 cortisol には日内変動が認められ、早朝から午前9時ごろにかけて最高となり、以後午後から夕方にかけて低下して、午後7時から10時にかけて最低となり、さらに深夜から早朝にかけて血中レベルは増加するというリズムをえがくことは多くの人が観察しているところである²⁾。しかし、この日内変動のおこる原因は不明である。

Pekkarinen ら (1959)¹⁰⁾は、慢性腎不全患者では血中 free 17OHCS は朝、夕 (午前8時、午後8時) で差が少ない。すなわち、8 a.m. は正常レベルであるが、8 p.m. のレベルが高いことを特徴としてあげ、NPN 40 mg/dl 以上では、夕方に 17OHCS レベルの高くなる傾向があり、この 8 p.m. の 17OHCS レベルと NPN, PSP とあるていど相関があると述べ、さらに、NPN が高くなるにつれて 17OHCS の日差が少なくなる。これは夕方に 17OHCS の“たまり”が血中におこるからであると説明している。

Kasanen ら (1957)¹¹⁾は、conj. 17OHCS の日差についてしらべ、8 a.m., 8 p.m. とともにレベルは高く、ことに 8 p.m. の血中レベルが 1/3 例に 8 a.m. より高かったと述べている。また、free 17OHCS では 8

p.m. の値、conj. 17OHCS では 8 a.m. と 8 p.m. の値が、NPN, PSP, 早朝尿の比重とあるていど相関があると述べ、腎機能低下による 17OHCS の血中への蓄積が主として朝、夕での差の少ない日内リズムに関係していると考えている。しかし、臨床的に高 17-OHCS 血症の出現しないのは、ホルモン効果としては conj. 型 steroids は生物学的に不活性であり、同時に conj. 型はその steroids の生物学的効果を減少させることがいわれている。

著者は、血中 cortisol の日内変動を慢性血液透析患者について経時的にしらべてみた。

慢性血液透析のスケジュールにはいる前では正常人に比べて朝、夕でのレベルが低く、午前9時、午後9時のレベル差も少なく、%RC としては -23.5%と正常の -57.9%に比べると半分以下の変化であった。慢性透析1年目になると、1日の血中レベルとしては上昇してくるが、午後から夕方にかけて低下する曲線がえられず、午後7～9時に最低にはならずむしろ血中レベルは上昇気味である。%RC は -11.1%と透析開始前に比べてさらに変化率が小さくなってきている (Fig. 45)。

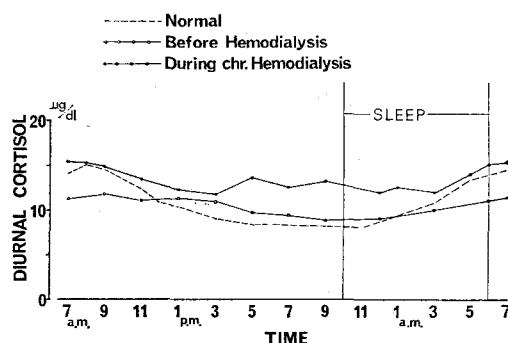


Fig. 45

1971年3月末日 (透析開始時から数えると最長透析患者は3年目) においては、透析前日の %RC は -16.2%、透析当日のそれは -3.8%と週3回の透析例では透析日の昼間のリズムが消失し、血中レベルとしては高いままで翌日にもちこされた結果、非透析日にはあまり日差が著明でなくなるのではないかと考えられる。また、興味あることは同じ慢性透析例でも入院群と外来群で、非透析日の午後および透析終了後のリズムが異なることで、入院群のほうが高いレベルが続くことがわかる。非透析日の午前9時と午後9時の間の %RC も有意に入院群のほうが少ない。

1971年10月現在で2年以上の慢性血液透析をおこなってきた症例については、%RC は -29.2%と若干日

差は出現してきたが、あいかわらず朝、夕での変化が少なく、透析日の正午から午後にかけて、血中レベルが上昇するというリズムが非透析日のリズムに何らかの影響を与えている感じである。

このように、慢性腎不全患者、とくに血液透析患者で生化学的な所見の改善にもかかわらず、cortisol の日差の少ないことの理由は、Kasanen らのいうごとく、透析開始後悪かった腎機能がさらに低下し、尿量がほとんど0になり、血中 conj. 型 cortisol の“たまり”が関係しているかもしれないが、著者は、週3回の透析が多いことから、隔日におこなう透析の影響が翌日まで持ちこされて、血中レベルとしては高くなっているのではないかと考える。当初、透析開始後6カ月までは Kiil 型での透析中 cortisol レベルも“谷型”が多いことを経験したが、1年以上長期に透析をおこなってくると透析中は若干上昇する“山型”を示すことが多くなり、慢性透析じたいが一種の反復した stress となって働く結果、非透析日の安静状態においても、朝、夕での cortisol の日差が少なく、血中レベルとしても高く、間脳・下垂体副腎皮質系の完全な安静状態がえられていないのではないかと推定される。

もっとも、これら血中レベルは透析方法や透析機種の違いによっても変化するものだからひとつのパターンにあてはめてしまうことはできないと思われる。

また、今後患者社会復帰の観点から深夜透析をおこなう予定であるが、正常な睡眠がえられないと日内リズムが乱れることも考えられる。この点さらに観察を続ける必要があると思われる。

つぎに、ACTH、dexamethasone による刺激、抑制試験の成績について考えてみると、ACTH・Z 筋注法では透析開始時では若干反応が遅れて出現し、血中 cortisol レベルもいつまでも高値が続くようであったが、透析後はピーク時間は正常に近づき、反応高値のみが持続した。ACTH 投与方法じしん、筋注法には ACTH の非活性化の問題もあって合成 ACTH を静脈内に投与して、血液透析患者についてしらべたところ反応性はまず正常で、増加した血中 cortisol 値の除去には、正常に比べて時間がかかった。これにはあるていど腎機能が関係しているものと考えられる。dexamethasone には透析開始前、透析後を通じて血中 cortisol レベルとしてよく抑制を受けるようであった。また、Weissbecker ら⁷⁾の方法に準じて、ACTH 2日間投与による尿中 Na/K 比の変化をみた。本法は副腎摘除を受けた症例において、ACTH を投与しても尿中電解質は変動しないが、副腎皮質機能の正常なヒトや実験動物においては ACTH 投与により、mineralocorticoid の分泌とその作用が高まり、腎性

の Na 貯留と K 排出が増大することから、尿中 Na/K 比の低下をきたすというものである^{46,47)}。したがって ACTH 投与後にみられる尿中 Na, K 排出量の変動は Zon glomerulosa からの aldosterone, 18OH-aldosterone, corticosterone および Zona fasciculata ホルモン（主として corticosterone、一部 cortisol の作用）の電解質作用を示す指標になると考えられる。

しかし、これら腎機能低下者において、正常者に比べて、Na/K 比が1以下に低下しないからといって、副腎皮質機能の低下があるとはいえない。これは尿管における Na 吸収、K 排泄のメカニズムが低下していることが一次的であるための結果で、副腎皮質機能を反映しているのではないと思われる。腎機能低下者にみられる尿中 17OHCS の低下のばあいと同じである。したがって、本法は簡単であるが腎不全症例においては尿中代謝物を指標にした間接的な副腎皮質機能検査は不適當であるといわねばならない。

このように副腎皮質に対する直接的、間接的な刺激抑制試験に対しては、これら慢性血液透析患者ではほぼ正常に保たれているようである。

さて、無尿の透析患者では血中 cortisol レベルはほぼ正常、ACTH 刺激にも正常に反応し、dexamethasone にも抑制される。反復せる血液透析により若干の free cortisol は透析膜よりぬける可能性はあっても、透析じしんが stress 的に作用し、最近の成績では血中レベルは透析中も下らず、むしろ上昇するものが多かった。このためか、非透析日の血中レベルに影響を与えて日内リズムがあまり著明にあらわれなくなったことをのべた。他方、腎からの cortisol 代謝物の排泄を期待できない無尿症例の体内での cortisol の代謝はどうなっているか興味のあるところである。

文献的には腎不全時、体内での free 型から conj. 型への移行は障害されていないといわれており¹⁴⁾、尿毒症時の血中 17OHCS の分画をクロマトで分離した成績では正常のパターンであって、腎機能の低下があっても正常の代謝過程には影響をおよぼさないと述べている人¹⁵⁾もいる。

著者は、反復せる血液透析と尿量が0という条件から安静時に cortisol のクリアランスや分泌量を算出することが不可能であり、かろうじて MCR を用いて、体内での cortisol の代謝の一環をうかがうにとどまった。

Deck ら³⁸⁾は、³H-cortisol を用いて透析終了前3時間から infusion をはじめ、透析終了時の MCR を測定しているが、透析終了時には透析中に比べて、³H の activity は増加し、これに一致して MCR は減少し、透析液中への cortisol の喪失がおけるとしてい

る。

著者は、透析開始前3時間よりinfusionをはじめ、透析開始時と透析3時間目のMCRを測定した。透析前は正常の1/2以下、透析3時間でやや増加したが、まだ正常の1/2ぐらいであった。血中cortisolレベルは透析中はやや上昇しているものが多かった。Deckらの成績とは測定時間、測定方法が一致していないので比べることはできないが、著者は正常に近い血中cortisolレベルでは透析膜を介しての喪失はほとんど考えなくてもよいほどのものと考えるのでこれまでの経験上、透析開始後1～2時間の血中レベルの変化のばいししい時点のみこして3時間目のMCRを測ってみたわけである。これら血液透析患者ではMCRは正常の1/2ときわめて低いことがわかったが、これは吉見の成績⁴⁾と比較するとAddison's disease 126 l/day, Anorexia nervosa の181 l/day, Cushing's syndromeでhyperplasia 179 l/day, adenoma 149 l/dayとほぼ同じぐらいかすこしそれらを上まわったMCR値であった。

このようにMCRが低いことは、ひとつには腎からのconj.型の排泄過程がないことから他の腸管系や透析液中への排泄経路が考えられたとしても、cortisolの代謝としては遅れているといえるし、腎不全時にはfree型からconj.型への移行の代謝過程は障害されていないが、その代謝スピード、代謝の割合が少ないものと考えられる。また、見かたをかえると血中レベルが正常でMCRの低下があるのは、生体としてcortisolの需要と供給が低いバランスで保たれているものと考えられる。透析中にややMCRが増加するのは血中レベルの若干の上昇に伴って、透析膜を介するcortisolの喪失も若干存在するために、MCRとしては促進される方向に働くものと推測される。

なお、最後に血液透析患者の副腎組織はどうなっているか興味ぶかいところであるが、今回対象にした第Ⅲ期(Table 3)の症例の4死亡例は他院で死亡したりして、剖検ができなかったため、腹膜灌流を併用して数カ月の血液透析をおこなった第Ⅱ期(Table 2)の症例の剖検例を参考にして、それらの副腎組織所見について若干考察すると、一般に副腎は外見上ほぼ正常でやや肥大傾向のものも少数例でみられたが、萎縮していることはなかった。組織学的にはZona fasciculataにいちばん変化が強く、いろいろの程度の細胞の淡明化、水腫様腫脹、変性萎縮像が認められた。副腎皮質が何か疲労困憊した状態のようにみうけられた。また、2, 3の症例で、Zona glomerulosaの肥大を認めたが、食塩制限や低Na灌流液の使用などNaの変化を反映したものかも知れないが、血中

aldosteroneレベルを測定していないので二次性のhyperaldosteronismの有無については何ともいえない。これら慢性血液透析患者の副腎組織を考えると、尿毒症の成立過程で、持続せる高血圧が副腎組織に与える影響を第1に考える必要があり、これに血液透析や腹膜灌流などのストレス的要因が加わった結果、このような組織像が形成されるものと考えられる。

7. 結 語

主として、慢性糸球体腎炎による末期慢性腎不全21症例を対象として、人工腎臓による慢性血液透析開始前と開始後に経過をおって副腎皮質機能の変化を検討した。

1) 1日尿量が1000 ml以上認められる症例については尿中総17OHCS値を測定し、きわめて低値であったが、クレアチニン・クリアランスとは正の相関関係が認められた。ACTH刺激試験には尿中17OHCS値は増加するが、やや反応が低く、遅延傾向がみられた。しかし、corticoidsの尿中代謝物を指標にした副腎皮質機能検査においてそれらの所見が低値であるからといって副腎皮質機能の低下があるとはいえない。これら腎不全症例では一次的にネフロンが障害され、尿中代謝物の排泄障害が存在するものと考えられる。

2) 血中cortisolレベルは慢性血液透析前には、一般に正常下限か、やや低値を示すことが多く、ACTH刺激試験にはやや遅延反応を示したが、血液透析開始後はほぼ正常レベルであり、ACTH刺激試験やdexamethasone抑制試験にもほぼ正常に反応し、臨床的に副腎皮質機能の異常はみられなかった。しかし、cortisolの代謝クリアランス率(MCR)を測ったところ正常の1/2ぐらいの値で、これら慢性血液透析患者ではcortisolの代謝速度が遅れていることが考えられた。

3) 血中cortisolの日内変動をしらべたところ、血液透析前では血中レベルが低く、かつ、朝、夕での差が少ない日内リズムをえがいた。血液透析後は血中レベルとしては上昇してくるが、あいかわらず朝、夕での増減の少ないリズムを認めた。さらに1年以上の透析患者では、透析中に正午から午後にかけて若干血中レベル

が上昇して山型の曲線をえがくため、夕方から低くなるリズムがみられず、高いレベルのまま翌日にまでもちこされて、非透析日の朝、夕での変化の少ない日内リズムが出現するものと思われた。

4) 人工腎臓による血液透析中に透析膜を介して、cortisol の喪失がおこるかどうかの問題については、血中 cortisol の大部分はタンパクと結合した型であるため、正常の血中レベルでは、膜を通して cortisol はほとんど抜けないものと思われる。しかし、*in vitro* の透析実験から血中の free cortisol は膜を介する cortisol の勾配がつくられる状態、すなわち血中で正常より高いレベルになっているとすこしは抜ける可能性がある。これは、血液透析時の血中 cortisol の除去率を算出した結果からも血中レベルの上昇しているときに一致して除去率が大きくなっていることから理解された。

5) 血液透析中の血中 cortisol レベルについては膜を介する cortisol の喪失が関係するというよりも、血液透析自身の種々の要因が働いて、その結果血中レベルの変化をきたすと考えられる。また、透析機種によってもその血中レベルの変化に差が生じた。体外循環としての要素が強く、より循環血液量の変化をきたしやすい Kolff 型人工腎臓では血中レベルは透析後 2～3 時間目に上昇する山型を示すタイプが多く、他方、Kiil 型ではむしろ血中レベルはあまり変化しないか、透析後 1～2 時間目に若干減少する谷型を示すタイプが多くみられた。しかし、これら血中 cortisol の変化は同一症例について透析ごとに異なり、一定の型にあてはめることはできなかった。また、同じ Kiil 型人工腎臓でも透析 1 日目以降になると、むしろ透析 2～3 時間目に一過性に上昇する山型のタイプが多くなってくるのを認めた。

6) これら慢性血液透析患者においては、透析日に血液透析の処置じしんが何らかのストレスとなって作用していることが考えられ、上昇した血中レベルが翌日の非透析日にまでもちこされて、正常の cortisol の日内リズムを乱す原因になるものと考えられた。

拙筆するにあたり終始ご懇篤なるご指導、ご校閲を賜った恩師加藤篤二教授に深甚なる感謝の意を表わすとともに、終始ご指導、ご助言くださった沢西謙次講師に謝意を表わします。また、ご協力を賜った腎不全グループ、山下喬世、岡部達士郎、土屋正孝、伊東三喜雄、細川進一の各先生方ならびに本学第 3 内科原晃博士に感謝いたします。また、ホルモン測定にさいしてご指導くださった本学第 2 内科岩井一義講師に感謝するとともに、MCR にかんして第 2 内科吉見輝也博士、GLC にかんして泌尿器科高橋陽一講師のご指導とご協力に感謝いたします。

なお、本論文にかんしてつぎの諸学会にて発表した。

- 1) 第15回日本内分泌学会西部部会総会（1967年9月、京都市）
- 2) 第5回日本人工臓器学会総会（1967年11月、大阪市）
- 3) 第41回日本内分泌学会総会（1968年4月、京都市）
- 4) 第11回日本腎臓学会総会（1968年10月、新潟市）
- 5) 第57回日本泌尿器科学会総会（1969年3月、福岡市）
- 6) 第42回日本内分泌学会総会（1969年5月、前橋市）
- 7) 第43回日本内分泌学会総会（1970年3月、大阪市）
- 8) 第14回日本腎臓学会総会（1971年11月、東京都）

8. 参 考 文 献

- 1) 川村：人工透析研究会誌，2（2）：129，1969.
- 2) 川村：泌尿紀要，18：185，1971.
- 3) 岩井：臨床病理，13（8，別冊）：427，1965.
- 4) 吉見：日内分泌誌，41：51，1965.
- 5) Okita, G. T. et al.: Nucleonics, 15: 111, 1957.
- 6) Franks, R. C.: J. Clin. Endocr., 27: 75, 1967.
- 7) Weissbecker, von L. et al.: Dtsch. med. Wschr., 91: 1909, 1966.
- 8) 岩井・ほか：診療，22（臨増）：501，1969.
- 9) West, C. D. et al.: J. Clin. Endocr., 11: 897, 1951.
- 10) Marks, L. J. & Leaf, A.: J. Clin. Invest., 32: 813, 1953.

- 11) Willardson, Don G. et al. : Clin. Research Proc., **3** : 137, 1955.
- 12) Wallace, E. Z. et al. : J. Clin. Endocr., **15** : 1073, 1955.
- 13) Bongiovanni, A. M. & Eberlein, W. R. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **89** : 281, 1955.
- 14) Englert, E. Jr. et al. : J. Clin. Endocr., **18** : 36, 1958.
- 15) 川村・ほか：泌尿紀要, **17** : 157, 1971.
- 16) Pekkarinen, A. et al. : Acta endocr., **30** : 343, 1959.
- 17) Kasanen, A. et al. : Acta endocr., **30** : 353, 1959.
- 18) Blair, A. J. et al. : Canad. J. Bioch., **39** : 1617, 1961.
- 19) Deck, K. A. : Klin. Wschr., **45** : 1006, 1967.
- 20) Samuel, L. T. et al. : Coll. Endocr., **11** : 208, 1957.
- 21) Karl, H. J. : Klin. Wschr., **38** : 110, 1960.
- 22) 山下：福島医誌, **16** : 111, 1966.
- 23) Weichselbaum, T. E. & Mendeloff, A. I. : Fed. Proc., **14** : 301, 1955.
- 24) Kornel, L. & Wroclaw, M. D. : Lancet, **2** : 775, 1957.
- 25) Daughaday, W. H. : J. Clin. Invest., **35** : 1428, 1956.
- 26) Schedl, H. P. et al. : J. Clin. Endocr., **19** : 1223, 1959.
- 27) Daughaday, W. H. & Bremer, R. : J. Lab. & Clin. Med., **46** : 807, 1955.
- 28) Raith, L. et al. : Verh. dtsh. Ges. inn. Med., **73** : 1110, 1967.
- 29) Hellman, L. et al. : J. Clin. Invest., **33** : 1106, 1954.
- 30) Peterson, R. E. et al. : J. Clin. Invest., **34** : 1779, 1955.
- 31) Plager, J. E. et al. : J. Clin. Endocr., **14** : 780, 1954.
- 32) Pavone-Macaluso, M. et al. : Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, **10** : 285, 1964.
- 33) Amerio, A. et al. : Boll. Soc. ital. Biol. sper., **38** : 1111, 1962, Minerva nefrol., **10** : 12, 1963.
- 34) Murphy, B. P. et al. : J. Clin. Endocr., **23** : 293, 1963.
- 35) Jones, J. A. & Mason, J. W. : J. Clin. Endocr., **26** : 1010, 1966.
- 36) Brown, H. et al. : J. Clin. Invest., **33** : 1524, 1954.
- 37) Sandberg, A. A. & Slaunwhite, W. R. : J. Clin. Invest., **38** : 129, 1959.
- 38) Deck, K. A. et al. : Verh. dtsh. Ges. inn. Med., **74** : 1195, 1968.
- 39) Estep, H. L. et al. : J. Clin. Endocr., **23** : 419, 1963.
- 40) 川村・ほか：泌尿紀要, **17** : 100, 1971.
- 41) Maher, J. F. et al. : Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, **10** : 332, 1964.
- 42) Smith, M. J. : Proc. Eur. Dial. Transpl. Ass., **2** : 300, 1965.
- 43) Knapp, E. et al. : Klin. Wschr., **48** : 1243, 1970.
- 44) Burghelle, A. T. et al. : Stud. Cercat. Endocr., **14** : 703, 1963.
- 45) Thölen, H. : Med. Univ. Klin. Basel. 1966. (cited by) Hämodialyse und Peritoneal-dialyse. Dittrich, P. et al. p. 57. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-New York, 1969.
- 46) Peter, G. : Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak., **235** : 155, 1959.
- 47) Peter, G. : ibid, **235** : 185, 1959.

(1972年2月16日受付)